

Les ictères graves néo-nataux non immunitaires

par hyperbilirubinémie indirecte

A propos de 15 observations colligées
à la Clinique Obstétricale de Lyon

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 25 Avril 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeannine RAMEAU, née BELLOTTO

Née le 8 Août 1930, à TOULON (Var)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1961

LES ICTERES GRAVES NEO-NATAUX NON IMMUNITAIRES
PAR HYPERBILIRUBINEMIE INDIRECTE

A PROPOS DE 15 OBSERVATIONS COLLIGÉES
A LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE DE LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Les ictères graves néo-nataux non immunitaires

par hyperbilirubinémie indirecte

A propos de 15 observations colligées
à la Clinique Obstétricale de Lyon

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 25 Avril 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jeannine RAMEAU, née BELLOTTO

Née le 8 Août 1930, à TOULON (Var)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Assesseur	M. M. LEVRAT.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie	MM. NETIEN.
Clinique urologique	CIBERT	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Chimie analytique pharmaceu- tique	BADINAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pharmacie et Pharmacologie ..	DREVON.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Médecine légale et déontologie	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Clinique oto-rhino-laryngologi- que	MOUNIER-KUHN.
Clinique médicale B	PAUPERT.	Clinique ophtalmologique	PAUFIEU.
	RAVAULT.	Clinique de dermatologie, sy- philigraphie et allergologie.	THIERS.
Clinique et prophylaxie cardio- vasculaires	FROMENT.	Clinique de pneumo-phthisiolo- gie	BRUN.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL Jean.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile ..	UILLEMINET.	Pathologie générale et expéri- mentale	GIRARD Paul.
Pharmacie galénique et ma- tière médicale	REVOL.	Anatomie	LATARJET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Médecine du travail	BOURRET.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Histologie	KEHL.
Clinique stomatologique	DUCLOS.	Radiologie	PAPILLON.
Clinique médicale et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Clinique des maladies infec- tieuses	JEUNE.
Biologie médicale et pharma- codynamie	JOURDAN.	Hydrologie thérapeutique, cli- matologie et écologie sociale	GONIN.
		Bactériologie	MONNET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.	Physiologie	MM. CIER J.-François.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CHATONNET.
Bactériologie	BERTOYE.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Pharmacie et pharmacologie	MM. CIER André.	Hygiène	MM. THIVOLLET J.
Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis.	Histologie	DUMONT L.-P.
Anatomie pathologique	FEROLDI.	Parasitologie	GARIN J.-Paul.
Chimie biologique et médicale	CREYSSEL Roger.	Physique	MORET Robert.
Anatomie	DUROUX Emile.	Botanique et cryptogamie ..	ODDOUX Lucien.
Thérapeutique	BRETTE René.		

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	MM. LECUIRE.	Stomatologie	MM. FREIDEL Ch.
Obstétrique	MATHIEU J.	Médecine générale	PLAUCHU M.
Orthopédie	MARION Joseph.	Médecine générale	TRAEGER Jules.
Propédeutique médicale	PONT Maurice.	Pathologie médicale	DEVIC Michel.
Pathologie médicale	VIGNON G.	Médecine légale	COLIN Marcel.
Pathologie médicale	REVOL Louis.	Neurologie	GUYOTAT Jean.
Pathologie chirurgicale	JAUBERT	Obstétrique	DUMONT M.
	de BEAUJEU.	Urologie	DURAND L.-N.
Pathologie chirurgicale	UILLEMIN G.	Chirurgie générale	de MOURGUES G
Obstétrique	BURTHIAULT R.	Médecine générale	DESPIERRES Ch.
Pédiatrie, Puériculture	FRANÇOIS René.	Chirurgie générale	FRANCILLON J.
Médecine générale	GUINET Paul.	Médecine du travail	TOLOT François.
Pathologie chirurgicale	SAUTOT Jean.	Chirurgie générale	SAUBIER E.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Dermatologie	COLOMB Daniel.
Chirurgie générale	MICHAUD Pierre.	Neurologie, Psychiatrie	SCHOTT B.
O.R.L.	GIGNOUX M.	Ophtalmologie	BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. PIGEAUD H. ; Assesseurs : MM. MAGNIN,

FRANÇOIS et BURTHIAULT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

Avec une affectueuse autorité il a su tracer la voie qui me permet aujourd'hui d'atteindre le but.

Son courage, sa vie d'homme intégrè et son extraordinaire bonté resteront pour moi le plus bel exemple.

A MA TANTE MARIE

Malgré l'adversité, elle sut garder sa sérénité et rendit mon enfance heureuse

Elle fut et reste pour moi une mère.

Je lui dédie ce travail, en témoignage de ma reconnaissance et de mon profond amour.

A MON MARI

Pour l'authentique bonheur que nous connaissons et son affectueuse collaboration.

A MES BEAUX-PARENTS

Depuis qu'ils m'accueillirent comme leur enfant, ils ne savent pas combien ils me sont devenus chers.

En témoignage de ma tendre affection.

A MES FILS

Jean-François et Frédéric

A MON ONCLE ET A MA TANTE PARODI,

A LEURS ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Il nous a accueillie avec une extrême bienveillance et honorée en nous confiant ce travail.

Nous avons eu le privilège de suivre son enseignement à la clinique obstétricale et nous y avons acquis de précieuses connaissances.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici notre très respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé P. MAGNIN
Accoucheur des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé R. BURTHIAULT

Monsieur le Professeur Agrégé R. FRANÇOIS

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur H. GABRIEL

Chef de Clinique à la Faculté

Il nous a inspiré le sujet de cette Thèse. Tout au long de ce travail, nous avons pu compter sur l'appui de ses conseils prodigués avec cordialité et bienveillance.

Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. JOUVENCEAUX
*Médecin-Chef du Laboratoire des Groupes Sanguins
au Centre Régional de Transfusion Sanguine de Lyon*

Nous le remercions pour son accueil aimable et les conseils judicieux qu'il a bien voulu nous donner.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET DE L'ECOLE DE MEDECINE DE PLEIN EXERCICE
DE GRENOBLE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS D'ORAN

Monsieur le Docteur GASTANIER
Médecin-Chef du Service de Médecine Infantile

Nous avons eu la joie d'être son interne pendant près de deux ans.

Nous avons pu apprécier ses vastes connaissances et son dévouement auprès de ses malades.

Nous tenons à lui exprimer ici notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur LECAT
Médecin-Chef du Service de Dermato-Vénérologie

Au cours du semestre passé dans son Service, nous avons apprécié la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoigné.

Sa compétence et son dévouement restent pour nous un exemple.

Qu'il nous permette d'exprimer ici notre gratitude.

INTRODUCTION

Avant ces vingt dernières années, on avait coutume d'opposer deux principales variétés d'ictère néo-natal :

— L'ictère grave familial générateur d'ictère nucléaire (ou Maladie de Pfannenstiel) ;

— L'ictère idiopathique bénin (ou ictère physiologique) sans complication aucune.

L'ictère grave compliqué d'ictère nucléaire fut tour à tour expliqué par l'application qu'en fit Lévine en 1946, de la découverte du facteur Rhésus par Landsteiner et Wiener en 1939, puis par celle des incompatibilités A.B.O. que Wiener et coll. établirent en 1941.

Mais certains ictères nucléaires restaient encore inexplicables par la maladie hémolytique. Aidin, d'une part, et Sacrez, d'autre part, en rapportent de nombreux cas à la prématurité, Grigler et Najjar à l'ictère congénital familial dont ils citent six observations.

La distinction entre ictère bénin et ictère grave ne semble donc pas être établie en fonction de leur étiologie, mais plutôt comme l'ont montré Hsia et Diamond, en fonction de l'élévation de la bilirubinémie indirecte. En effet, on s'est alors rendu compte que tout ictère entraînant une hyperbilirubinémie indirecte égale à 18 mmg. pour 100 mml. pour Mollison ou à 20 mmg. % pour Hsia ou Diamond, était susceptible de se compliquer d'ictère nucléaire. Le dénominateur commun de tous les ictères nucléaires étant l'hyperbilirubinémie indirecte.

La conclusion thérapeutique est donc représentée par la surveillance de la bilirubinémie indirecte devant tout ictère néo-natal, et la pratique de l'exsanguino-transfusion (qualifiée par Jouvenceaux d'exsanguino-transfusion de drainage) pour abaisser le taux dangereux de bilirubine.

C'est ainsi qu'à la Clinique Obstétricale de Lyon, le taux de la bilirubine indirecte est recherché non seulement chez tous les enfants atteints de maladie hémolytique, exsanguinés ou non, mais également devant tout ictère de quelque intensité, sans préjuger de la date d'apparition. Nous nous sommes alors rendus compte que l'hyperbilirubinémie conduisant à l'exsanguino-transfusion était rencontrée non seulement chez des prématurés, mais aussi chez des enfants de poids normal, et dans certaines circonstances pathologiques (diabète par exemple).

Monsieur le Professeur Pigeaud nous a conseillés de rechercher les observations de nouveau-nés ne présentant aucune incompatibilité sanguine fœto-maternelle, chez lesquels un ictère néo-natal s'est accompagné d'hyperbilirubinémie indirecte atteignant la cote d'alerte de 20 %.

Le dépouillement des registres d'observations de la Clinique Obstétricale de Lyon du 1^{er} janvier 1956 au 1^{er} mars 1961 nous a permis de retenir 13 observations en dehors de la prématurité, s'opposant à 2 observations concernant des prématurés.

HISTORIQUE

Dans les premières années de ce siècle, Ictère grave néo-natal était synonyme de syphilis, d'infection, ou de toxémie gravidique.

Après 1939, année de la découverte du facteur Rhésus par Landsteiner et Wiener, les études se développent de façon nouvelle et, avec Lévine, on en vint à considérer la maladie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle comme l'unique cause d'ictère grave. L'infection et la syphilis, que l'on pouvait traiter efficacement par les antibiotiques furent reléguées à des rôles mineurs.

Depuis 1950, les travaux de Kaplan, Siciliano, Jouvenceaux, Gabriel rattachent aux incompatibilités A.B.O. un certain nombre d'ictères néo-nataux qui, primitivement jugés bénins, s'avèrent cependant responsables, dans des cas à vrai dire exceptionnels, de complications nerveuses.

Confirmant l'exclusivité de cette étiologie immunitaire, on pouvait lire en 1950 dans le *Traité de Pédiatrie* de Mitchell Nelson le passage ci-dessous traduit :

« On a pu suggérer que d'autres formes d'ictères peuvent être associées chez le nouveau-né à des désordres toxiques du système nerveux central. Mais cela n'est pas encore établi. »

Cependant, en 1952, Edith-L. Potter corrigeait cette opinion par cette assertion : « Quelques cas d'ictère nucléaire ont été rapportés en association avec une infection ou d'autres états pathologiques dans la première période post-natale. Cependant aucun cas ne fut rapporté dans la première semaine, hormi l'érythroblastose. »

En effet, il s'avère que la toxoplasmose, la maladie des inclusions cyto-mégaliqes, l'hépatite néo-natale, la toxoplasmose, peuvent être les causes sous-jacentes de quelques cas d'ictère grave du nouveau-né. Nous ne nous étendrons pas sur les syndromes chirurgicaux par malformations congénitales des voies biliaires, non plus que sur la maladie de Min-

kowsky-Chauffard néo-natale dont un cas fut rapporté par H. Pigeaud en 1957. Nous citerons simplement l'ictère congénital familial non hémolytique de Grigler et Najjar qui pose le problème des perturbations enzymatiques congénitales et se rapprocherait plus du sujet de notre étude.

Mais à cette même époque, un groupe de faits et d'observations attestent l'existence assez fréquente d'ictères nucléaires chez le prématuré en dehors de toute iso-immunisation fœto-maternelle.

Parsons, dès 1947, en rapportait deux cas.

J.-Edgar Morrisson, après avoir mentionné Zuelzer et Mudgett (1950), Aidin, Corner et Tovey (1950) écrit en 1952 dans son Manuel « Fœtal and Neo-Natal Pathology » : « L'ictère nucléaire n'est pas limité aux incompatibilités fœto-maternelles. Il survient aussi chez quelques prématurés ictériques, mais les facteurs qui y président restent obscurs. »

Douglas et Gardner (1954) apportent la même conclusion avec une remarque de grande valeur : « ... cette forme d'ictère nucléaire commence un peu plus tard que celle due à l'ictère grave familial. L'excès de bilirubine est d'une importance primordiale, la pigmentation n'est que secondaire ».

Il ressort des travaux de Claireaux et de ses collaborateurs (1955) que cette hyperbilirubinémie indirecte toxique relève d'une immaturité hépatique plus ou moins profonde et prolongée. Ces mêmes auteurs mettent l'accent sur l'analogie qui existe entre ce type d'ictère souvent très grave et l'ictère physiologique réputé bénin. Ces deux types d'hyperbilirubinémie procèdent d'un mécanisme identique par défaut de glycuconjugaison de la bilirubine indirecte. Seules la durée et l'intensité de ce déficit les différencient. Chaptal, en 1956, parle « d'ictère physiologique aggravé » et complète nos connaissances sur ces troubles métaboliques.

Les travaux américains de 1960 (Lucey Jérôld, Rapmund G. précisent d'une autre aberration qui consisterait en une incapacité hépatique d'éliminer la bilirubine conjuguée. Au défaut de « détoxication » se surajouterait un défaut d'excrétion. Ces auteurs s'appliquent en outre à dégager l'importance des facteurs péri-nataux favorisant l'apparition de tels ictères.

Le problème thérapeutique se résume en un seul recours : l'exsanguino-transfusion. L'indication en est codifiée par Hsia

et Diamond qui donnent au taux de 20 mmg. de bilirubine indirecte pour 100 cc. de sérum, la valeur d'un signe d'alarme. Les travaux de Jouvenceaux d'une part, de Chaptal d'autre part (1957), codifient les indications et la technique de l'exsanguino-transfusion. Les dosages répétés de la bilirubinémie sont facilités par la méthode des micro-dosages photométriques.

Reportons-nous à Sacrez qui, de 1951 à 1954, à la Clinique Obstétricale de Strasbourg, observe 14 cas d'ictère nucléaire sans iso-immunisation, alors que dans la même période, 10 ictères nucléaires seulement répondent à une incompatibilité foeto-maternelle. Il écrit donc : « Ainsi, l'ictère nucléaire sans iso-immunisation n'est pas une affection exceptionnelle, sa fréquence est diversement appréciée par les auteurs, mais sa prédilection pour le prématuré est soulignée par tous. Ce souci d'associer étroitement la prématurité et l'ictère nucléaire se retrouve jusque dans le choix des termes employés dans les différents articles pour désigner l'affection : « Kernicterus and prematurity », « Kernicterus bei Frühgeburten », « Ictère nucléaire et prématurité ».

Laissons toujours à Sacrez le soin de conclure notre chapitre : « Il est difficile d'apprécier avec certitude la fréquence de l'ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine. Celui-ci fut d'abord une découverte d'autopsie, aussi n'est-il pas étonnant que les formes léthales soient au début les seules rencontrées.

Les différentes statistiques présentées jusqu'en 1956 ont le tort de considérer seulement les formes mortelles d'ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine. Or ce dernier n'est pas toujours fatal, les documents cliniques manquent pour préciser la place qu'il occupe dans la Pathologie néo-natale ».

Voilà qui a pour but de situer l'étude de nos observations personnelles car elles présentent comme intérêt celui de réaliser une double transition :

— d'abord sur le plan clinique puisqu'elles se situent à mi-chemin entre les formes bénignes et les formes compliquées :

— ensuite, sur le plan pathogénique, car elles semblent découler d'un processus physiologique aggravé.

ETIOLOGIE DES ICTERES NEO-NATAUX

Pour leur classification, nous nous référons aux travaux de Claireaux et de ses collaborateurs, qui dressent un tableau synoptique où sont affichés :

- la nature de la maladie ;
- le type de pigment présent dans le sang ;
- l'existence ou l'absence de complications neurologiques.

ICTERES OBSTRUCTIFS

<i>Maladie</i>	<i>Type de pigment présent dans le sang.</i>	<i>Manifestations neurologiques</i>
— Oblitérations congénitales des voies biliaires	Bilirubine directe.	R.A.S.
— Syndrome de la bile épaisse (atrésie des voies biliaires, hépatites virales, cirrhose, érythroblastose parfois)	Bilirubine directe.	R.A.S.
— Hépatites	Bilirubine directe.	Ictère nucléaire parfois
— Toxoplasmose	Bilirubine directe.	R.A.S.
— Galactosémie	Bilirubine directe.	R.A.S.
— Syphilis	Bilirubine directe.	R.A.S.
— Maladie des inclusions cytomégali-ques	Bilirubine directe.	Ictère nucléaire parfois

ICTERES NON OBSTRUCTIFS

<i>Maladie</i>	<i>Type de pigment présent dans le sang</i>	<i>Manifestations neurologiques</i>
— Maladie hémolytique (érythroblastose)	Bilirubine indirecte.	Ictère nucléaire.
— Ictère du prématuré	Bilirubine indirecte.	Ictère nucléaire.
— Anémie hémolytique familiale, congénitale (Minkowsky-Chauffard)	Bilirubine indirecte.	Ictère nucléaire.
— Ictère non hémolytique familial, congénital (Crigler-Najjar)	Bilirubine indirecte.	Ictère nucléaire.

N.B. — L'ictère dit physiologique se caractérise aussi par une bilirubinémie indirecte, et ses formes prolongées et intenses le placent parfois à la limite du pathologique.

Le caractère schématique de ce tableau le rend certes critiquable à plusieurs points de vue. Ainsi, dans la galactosémie et la toxoplasmose, la bilirubine est présente sous ses deux formes.

La revue des ictères non obstructifs du nouveau-né montre une similitude certaine dans les constatations cliniques et biologiques attribuables à des processus différents. L'hyperbilirubinémie indirecte en est le dénominateur commun. Deux ordres de fait sont en présence :

— d'une part il s'agit d'une hyper-production consécutive à l'hémolyse ; soit transitoire dans l'érythroblastose, soit définitive dans le syndrome de Mynkowsky-Chauffard ;

- d'autre part nous avons à faire à un défaut d'excrétion. Ici aussi ce trouble peut être soit définitif (syndrome de Grigler-Najjar), soit transitoire.

Notre travail est essentiellement centré sur les Ictères par hyperbilirubinémie indirecte, non hémolytiques et transitoires, de la période néo-natale.

TOXICITE DE LA BILIRUBINE INDIRECTE

Nous considérerons :

- A) L'incidence de l'hyperbilirubinémie indirecte dans les ictères par iso-immunisation.
- B) Les effets de l'hyperbilirubinémie indirecte en dehors de toute incompatibilité.

Dans chacun de ces deux paragraphes nous exposerons les données expérimentales et les rapporterons aux données cliniques.

A) Hyperbilirubinémie indirecte et iso-immunisation

Données expérimentales

La reproduction de l'ictère nucléaire chez l'animal permet à Eyquyem de douter de l'action directe des anticorps cyto-toxiques maternels. La barrière hémato-encéphalique, chez le chat et le chien, ne semble pas permettre le passage des molécules d'anticorps. Cependant, cette hypothèse ne doit pas être définitivement écartée.

Pour ce même auteur, les produits du métabolisme hépatique en concentration anormale ne semblent avoir qu'un rôle limité d'épiphénomène. Il est ainsi conduit à supposer l'intervention de substances nées de la réaction antigène-anticorps; mais dont la nature exacte et le mode d'action sur la cellule nerveuse et les différents parenchymes échappe encore à nos investigations.

Données cliniques

Quoi qu'il en soit, l'action directe des anticorps maternels sur la cellule est encore incertaine. Si le rôle de l'hyperbilirubinémie est contesté, un fait capital est à retenir ; c'est que la gravité des complications est prévue par son taux, et ceci reste une règle absolue pour la conduite thérapeutique.

Parmi 229 cas d'érythroblastose étudiés par Hsia, l'ictère nucléaire atteint 3 % des nourrissons lorsque la bilirubine ne dépasse pas 15 mg. pour 100 ml. de sérum, 18 % lorsque son taux se situe entre 16 et 30 mg., 50 % quand il dépasse 30 mg.

C'est pourquoi Allen et Diamond, pour prévenir l'ictère nucléaire se laissent guider par le taux de la bilirubinémie qui ne doit en aucun cas dépasser 20 mg. et font une exsanguino-transfusion précoce, répétée une fois ou deux si besoin est.

B) L'hyperbilirubinémie en dehors de l'isoimmunisation

Données expérimentales

Day, en 1947, démontre que pour obtenir un ictère nucléaire expérimental chez le rat, on est obligé de léser préalablement les cellules nerveuses. Soumis à l'action des rayons X ou de chocs hypoglycémiques, le cerveau se colore lorsque l'ictère est produit par la ligature du cholédoque ou l'ingestion de bilirubine.

En 1954, il étudia des pigments hématiques (bilirubine, hémine, mésobilirubine) sur les tissus musculaires et cérébraux du rat. Sous l'influence de ces produits, la respiration tissulaire semble se modifier, puisque la consommation d'oxygène baisse de 25 %. Ce déficit respiratoire est réversible lorsqu'on procède à l'oxydation de la bilirubine en biliverdine par le bleu de méthylène ou le cytochrome.

Waters et Britton, en 1955, constatent que l'apparition des lésions cérébrales dépend de l'âge des animaux d'expérience. Les rats âgés de plus d'un mois échappent à de telles lésions.

Huttinger (1957) invoque une immaturité cérébrale, ou plus précisément vasculaire, par laquelle une perméabilité à la bilirubine favoriserait l'imprégnation toxique des centres nerveux.

Waters et Bowen étudient sur des coupes de tissus musculaire et cérébral du rat, l'influence d'une solution de bilirubine à 40 mg. %. Il en résulte une baisse de la consommation d'oxygène de 67 % lorsqu'il s'agit de tissus de rats nouveau-nés, une baisse de 25 % seulement lorsque ces tissus proviennent de rats adultes.

Données cliniques

Cela corrobore les constatations cliniques selon lesquelles les ictères de l'adulte, qui s'accompagnent de taux élevés de bilirubinémie, ne se compliquent pas de lésions nerveuses comparables à celles du nouveau-né.

Ces faits expérimentaux ont une certaine valeur car les lésions tissulaires et cellulaires de l'ictère nucléaire ne présentent pas de grande spécificité, et ont une topographie voisine des lésions purement anoxiques (Boreau et David). Ils semblent ainsi clore la discussion sur la préséance des lésions anoxiques ou toxiques.

L'ensemble des auteurs modernes admet actuellement la toxicité isolée de l'hyperbilirubinémie indirecte pour le tissu nerveux du nouveau-né.

PATHOGENIE

L'intérêt des recherches pathogéniques n'est pas seulement théorique car la prévention des ictères nucléaires en dehors de la maladie hémolytique est une question préoccupante. Mary Crosse les considère comme l'une des complications majeures de la prématurité, et, comme nous l'avons vu, de nombreux articles attestent de leur gravité.

Nous divisons ce chapitre en deux parties :

A) *Etiopathogénie de l'ictère « grave » non hémolytique du prématuré.*

Nous exposerons les facteurs étiologiques maternels et fœtaux.

B) *Etude de la parenté entre ictère physiologique et ictère du prématuré.*

Ceci nous amènera à :

- aborder les données récentes du métabolisme de la bilirubine ;
- définir la notion d'immaturité hépatique ;
- évoquer le problème de l'exploration fonctionnelle du foie chez le nouveau-né.

A) L'ictère non hémolytique du prématuré

Les lésions nerveuses

La clinique et l'anatomie pathologique les montrent superposables à celles de l'ictère nucléaire par iso-immunisation, tant en ce qui concerne les aspects histologiques eux-mêmes que leur topographie (Govan et Scott, Claireaux et Cole, Sacrez, Frühling).

Cependant, certaines lésions, notamment vasculaires, avec congestion intense, purpura, œdème et hyper-sécrétion xanthochromique de liquide céphalo-rachidien, plaident pour une forte participation de l'anoxie. De telle sorte que la discussion demeure sur la préséance des lésions anoxiques ou ictériques.

Etio-pathogénie

Dans ce sous-chapitre, nous envisagerons successivement :

- les données immunologiques actuelles ;
- les causes maternelles et fœtales favorisant l'apparition d'une hyperbilirubinémie, à savoir les facteurs :
 - prénataux,
 - néo-nataux,
 - et post-nataux.

L'ictère grave du prématuré n'est qu'une incompatibilité fœto-maternelle camouflée.

On a pu avancer l'existence de sous-groupes discordants, mais les progrès faits dans l'identification de ceux-ci rendent cette hypothèse de moins en moins plausible.

Les études immunologiques n'ont pas permis de vérifier une telle hypothèse qui doit être écartée.

Causes maternelles et fœtales favorisant l'apparition d'une hyperbilirubinémie chez le prématuré.

Nous nous référons en partie à une étude américaine de 1960 portant sur 827 prématurés hyperbilirubinémiques. (Lucey, Jérolf F. et Ramund G.) et où les auteurs recherchent quels peuvent être en pratique clinique, les facteurs susceptibles de favoriser l'apparition d'un ictère grave.

Une maladie de la mère au cours de la gestation peut favoriser l'apparition d'un ictère sévère chez l'enfant. Hormi les affections hépatiques (infectieuses ou mécaniques) qui ont parfois été mis en cause, notons surtout *le diabète*. Celui-ci pourrait agir directement sur les différents métabolismes du fœtus, ou indirectement par les syndromes respiratoires néo-nataux générateurs d'anoxie.

L'anoxie intra-utérine peut être aussi un facteur favorisant. Un cas fut rapporté en 1929 par Rotter chez une femme victime d'une intoxication à la morphine, et l'on cite des ictères nucléaires néo-nataux survenus à la suite de comas diabétiques maternels lors de la grossesse.

En dehors du diabète, on ne connaît guère de maladies maternelles susceptibles de favoriser l'apparition d'ictères « graves » chez l'enfant. Quelques cas de *thyro-coxicoses* ont été relevés, trop peu nombreux pour que l'on puisse conclure.

Il semble qu'il faille tenir compte des *médicaments reçus par la mère en fin de grossesse* et de façon intempestive. Nous citons les tranquillisants, les préparations hormonales, les vitaminothérapies intensives et les agents anesthésiques. On a assuré à tort que parce que ces médicaments étaient sans danger pour la mère, ils devaient l'être également pour le fœtus. On a longtemps insisté sur l'excès de vitamine K. Il semble cependant que les formes actuelles, hydro-solubles et utilisées à doses raisonnables ne soient pas nocives. Nombre de substances hormonales sont éliminées par *glycuro-conjugaison* et peuvent entrer en compétition avec la bilirubine dans ce processus hépatique de détoxication. Dans ce groupe, citons la *cortisone*, les *œstrogènes*, la *progestérone*, l'*aspirine*.

Etant donné la fréquence des hyperbilirubinémies dans une même famille, les auteurs soulèvent l'hypothèse d'un *facteur génétique*. On connaît maintenant de plus en plus de *déficiences enzymatiques d'origine génétique* (Griggler et Najjar). De plus, un facteur racial semble jouer : l'hyperbilirubinémie grave est infiniment plus rare chez les sujets de race noire.

Les facteurs prénataux

En premier lieu vient l'anoxie. Son rôle est grand pour Aidin, Corner et Fovey, capital pour Govan et Scott puisque parmi 18 ictères graves, 10 enfants étaient nés cyanosés et furent réanimés avec difficulté.

Cette anoxie agit certes au niveau des centres nerveux qu'ils prédisposent à l'imprégnation de bilirubine, mais on sait également qu'elle diminue considérablement in vitro, l'activité de la glycuronide transferase.

Dans quelques observations, on note l'existence de lésions placentaires témoignant d'une souffrance fœtale in utero.

Les facteurs néo-nataux

Bakker incrimine l'*hyper-oxygénation* et relève 56 ictères graves avec 33 complications nerveuses dans un groupe de 172 prématurés placés sous des tentes avec une concentration de 60 % d'oxygène. Par contre, 5 ictères graves avec un seul ictère nucléaire sont dénombrés parmi 139 élevés à l'air libre.

Pour Sacrez, une part très importante revient à l'*infection* associée à la prématurité. Cette infection peut être ombilicale, rhino-pharyngée, intestinale ou cutanée et indépendante d'une atteinte hépatique toxi-infectieuse. Plusieurs cas sont rapportés dans la thèse de Mme Georges (Paris, 1956) avec une importante élévation de la bilirubinémie indirecte. A fortiori, un *état toxi-infectieux grave*, par l'atteinte hépatique qu'il détermine, les lésions encéphaliques qu'il suscite réunit des conditions favorables à l'apparition d'un ictère nucléaire. L'importance de la *chute pondérale* post-natale contribuerait, par l'hémoco-concentration qu'elle entraîne, à élever le taux de la bilirubinémie.

Les *hépatites virales* et l'ictère qui leur fait suite se caractérisent par une hyperbilirubinémie directe, et ne se compliquent en principe pas d'ictère nucléaire.

Bernheim et Bertrand (1959) mettent en lumière l'importance que peut avoir l'*hypo-thyroïdie congénitale*, latente ou évidente, dans l'aggravation de l'ictère physiologique. Ces phénomènes sont en rapport avec une moindre teneur hépatique en *acide glycuronique* et en *glycuro-transférase* (Brown et Zuelzer).

Les auteurs américains furent frappés par les grandes différences de nombre et de gravité des hyperbilirubinémies d'un Centre de Prématurés à l'autre. Il semble que cela tienne à une différence de « *nursing* », et de cette somme de petites habitudes thérapeutiques et prophylactiques dont on connaît l'importance, et qui dépendent de la qualité du personnel soignant.

En somme :

L'observation clinique permet de souligner un ensemble de circonstances obstétricales ou néo-natales défavorables qui semblent parfois présider à l'apparition d'un ictère grave. Un rôle de premier ordre revient à l'*anoxie* et à l'*infection*.

— Mais ces circonstances favorisantes sont inconstantes.

— Toute manifestation neurologique est liée à la présence dans le sang d'un taux élevé de bilirubine indirecte (ces mêmes complications neurologiques sont rarissimes dans les syndromes à bilirubinémie directe).

— Cette hyperbilirubinémie indirecte procède d'une *immaturité hépatique* pratiquement constante chez le prématuré.

— C'est cette même immaturité hépatique, discrète et fugace, qui réside à l'apparition de l'*ictère physiologique* du nouveau-né sain et à terme.

Ces constatations nous amènent à étudier maintenant la parenté de l'ictère grave du prématuré avec l'ictère physiologique encore appelé « Ictère idiopathique bénin ».

B) Ictère physiologique et ictère du prématuré

L'ictère physiologique, ainsi appelé parce qu'il est suffisamment fréquent pour être considéré comme un phénomène normal, ne devient apparent que lorsque la bilirubine sérique s'élève à 4 mg. pour 100 mml. de sérum. Ceci survient environ chez 50 % des nouveau-nés sains et à terme pour Claireaux, chez 10 % environ, des enfants à la Clinique Obstétricale de Lyon.

Son intensité est indépendante des groupes sanguins fœto-maternels.

On a pu relever des facteurs favorisant son apparition (tels que le refroidissement, la ligature tardive du cordon), ainsi qu'une certaine tendance familiale à l'ictère néo-natal.

D'intéressantes observations ont été faites sur la relation entre un ictère intense et un traumatisme néo-natal où l'on pourrait incriminer ; soit l'anoxie, soit des épanchements sanguins locaux générateurs de biligénie locale (lors des forceps par exemple).

Nature du pigment

Le pigment en cause est la *bilirubine* indirecte de façon prédominante dans les premiers dosages tout au moins, car au fur et à mesure, la proportion de pigment a réaction directe s'accroît et le taux de bilirubinémie baisse. (Nous aborderons plus tard l'étude de son métabolisme.)

Sa courbe

L'ictère n'existe jamais à la naissance, et apparaît toujours après le deuxième jour, assez souvent aux 3^e ou 4^e jour.

Chez l'enfant né à terme, les maximas de bilirubinémie sont les plus bas et les plus précoces. Très rarement au-dessus de 10 mg. pour 100 mml. de sérum, ceci généralement au 4^e jour, pour retrouver un taux inférieur à 3 mg. au 8^e jour.

Chez les prématurés, les maximas sont atteints plus tard (6^e jour), sont plus élevés (parfois 15 mg.), le taux d'hyperbilirubinémie descend bien plus lentement pour ne retrouver la normale parfois qu'à la 3^e semaine.

Selon le poids, on peut ainsi schématiser les courbes :

- Les enfants pesant plus de 3.500 g. à la naissance atteignent un maximum de bilirubinémie en moyenne au second jour.
- Ceux pesant de 3.000 à 2.500 g. atteignent leur maximum vers le 4^e jour.
- Ceux dont le poids se situe entre 2.500 g. et 2.000 g. atteignent leur maximum entre le 4^e et le 6^e jour, alors que la plupart des prématurés pesant moins de 2.000 g. à la naissance n'ont une bilirubinémie maxima qu'au 6^e jour.

Mécanisme de production, métabolisme de la bilirubine

Théorie de la prédétermination.

Ylppo et Hirsch, dès 1913, démontrent que l'intensité de l'ictère est en rapport avec le taux de bilirubine dans le cordon ombilical à la naissance. Ylppo établit également qu'elle est

inversement proportionnelle à la quantité de bilirubine dans le méconium. C'est-à-dire que, plus le taux de bilirubine excrétée avant la naissance est faible, et plus il est élevé dans le sang ombilical, plus l'ictère qui s'ensuit tend à prendre de l'intensité. Davidson et ses collaborateurs (1914) confirment la relation qui existe entre la bilirubine du cordon et les taux sériques ultérieurs. Ils établissent que lorsque la bilirubinémie du cordon est supérieure à 1 mg., 64, le maximum ultérieur est généralement supérieur à 5 mg., 3. Quand la bilirubine du cordon est inférieure à 1 mg., 64, la bilirubine sérique ultérieure peut tendre vers 5 mg., 3 mais ne les dépasse généralement pas.

Toutes ces notions indiquent que l'intensité de l'ictère physiologique est en partie prédéterminé à la naissance, et ne dépend nullement d'un processus hémolytique post-natal prédominant.

Théorie hémolytique.

Elle est actuellement réfutée. Findlay, en 1947, démontre que la diminution post-natale du taux de l'hémoglobine n'a aucun rapport avec le degré de l'ictère, et par conséquent n'en est pas la cause exclusive. Cependant il peut y avoir une participation hémolytique mineure, car les globules rouges du nouveau-né sont fragiles (Hsia) et ne survivent pas si longtemps quand on les transfuse. Ce mécanisme joue a fortiori lorsqu'apparaît une résorption d'hématome à la suite d'un accouchement traumatisant.

Théorie hépatique.

L'explication la plus satisfaisante de ces faits est que l'ictère physiologique dépend de l'immaturité hépatique. Cette immaturité détermine une incapacité de convertir la bilirubine indirecte en bilirubine directe (Billing et collaborateurs, 1954). Des auteurs ont démontré que dans bon nombre d'ictères physiologiques, la capacité relative du foie à transformer la bilirubine indirecte en bilirubine directe était de 1 à 2 % de celle de l'adulte. Il semble, d'après les théories modernes, que le foie du nouveau-né (et surtout celui du prématuré) ne puisse pas accomplir de façon satisfaisante la *glycuro-conjugaison de la bilirubine indirecte* pour la transformer en *bilirubine directe, liposoluble et excrétable*. Mais ce mécanisme n'est probable-

ment pas le seul en cause dans la production d'hyperbilirubinémie. Une autre aberration de son métabolisme paraît se superposer, résidant en une *impossibilité pour la cellule hépatique d'excréter la bilirubine glycuco-conjuguée* (Lucey Jérol-F., Rapmund G., 1960). Il n'est pas possible d'autre part que la bilirubine puisse être conjugée à d'autres substances que les glycuronides. Ainsi, la bilirubine pourrait être excrétée après conjugaison à des sulfates.

Quoi qu'il en soit, cette immaturité hépatique tend à disparaître progressivement, et le foie est généralement capable d'éliminer la bilirubine vers la fin de la première semaine après la naissance pour les enfants nés à terme, vers la fin de la 2^e semaine pour les prématurés. L'augmentation relative de la bilirubine directe en fait foi.

Parfois cependant, des taux très élevés de bilirubine sérique peuvent être atteints, et l'enfant meurt entre le 5^e et le 10^e jour, avec souvent des signes d'ictère nucléaire. Le foie de tels malades ne montre pas de modifications structurales. Les cellules hépatiques sont bien conservées, et l'architecture lobulaire est normale. Seul, un foyer occasionnel d'hématopoïèse peut indiquer l'immaturité de l'enfant. L'aspect du foie dans ces cas mortels offre un contraste frappant avec celui qu'on observe dans la maladie hémolytique, truffé de nombreux foyers d'érythroblastes à forme jeune et de normoblastes, et dont les cellules de Krupffer sont surchargées d'hemosidérine (Claireaux 1955).

Rappelons que les accidents observés coïncident avec les maxima des courbes d'hyperbilirubinémie :

L'ictère nucléaire apparaît dans la maladie hémolytique au 3^e jour de la vie et, dans l'ictère du prématuré au 6^e jour. La mort, dans le premier cas, survient les 4^e ou 5^e jour. Dans le second cas, du 6^e au 8^e jour en moyenne. L'étude du pigment biliaire dans le sang suggère que, chez le prématuré, un taux toxique de bilirubinémie est atteint beaucoup plus lentement que chez l'enfant porteur d'une maladie hémolytique.

EN RÉSUMÉ :

— L'ictère du prématuré est une forme aggravée de l'ictère physiologique (Chaptal propose le terme « Ictère physiologique grave »). Tous deux dépendent d'une immaturité hépatique

plus ou moins prolongée et profonde. Indépendamment des facteurs néo-nataux occasionnels surajoutés, les accidents nerveux rencontrés *suivent la courbe de la bilirubinémie indirecte*. Ceci nous conduit à étudier successivement :

- Le problème posé par l'exploration fonctionnelle du foie dans la période néo-natale ;
- L'étude de la toxicité de la bilirubine indirecte.

C) Problème de l'exploration fonctionnelle du foie chez le nouveau-né

Nous considèrerons successivement :

- A) Les difficultés rencontrées ;
- B) Les bases d'étude ;
 - a) Le complexe prothrombique,
 - b) L'électrophorèse.

A) Les difficultés rencontrées

— Les techniques classiques sont difficilement applicables en raison des quantités importantes de sang qu'elles nécessitent.

— Les tests de flocculation sont sans valeur jusqu'à l'âge d'au moins trois mois de par l'échelonnement d'apparition des différentes fractions globuliniques.

— La ponction biopsique du foie présente des dangers certains et ne peut être utilisée en pratique courante en raison des dangers hémorragiques.

B) Bases d'étude

Lelong et ses collaborateurs proposent une étude centrée sur l'analyse et l'évolution du complexe prothrombique d'une part et l'électrophorèse d'autre part.

a) *Etude du complexe prothrombique.*

Dès 1953, M. le Professeur Pigeaud et ses collaborateurs insistaient sur l'existence d'un déficit en prothrombine particulièrement net chez le prématuré et notaient la lenteur du retour à un taux normal.

Actuellement, l'analyse du complexe prothrombique atteste que, si le taux de proaccélélerine est normal à la naissance, il existe par contre un déficit important et constant en proconvertine et en prothrombine. La durée de ce déficit est beaucoup plus longue chez les enfants prématurés (12 semaines) que chez les enfants nés à terme (3 semaines). La croissance pondérale n'exerce aucune incidence.

Dans le cas de l'ictère néo-natal prolongé, aucune relation ne semble exister entre l'intensité de l'ictère et l'intensité du déficit initial en prothrombine et en proconvertine. Par contre, la durée de ce déficit est en rapport étroit avec la durée de l'ictère.

b) *Les données de l'électrophorèse.*

Elles sont délicates à interpréter chez le prématuré.

Elles ne reflètent pas uniquement l'immaturité hépatique, mais celle beaucoup plus large du système réticulo-endothélial.

Ce dernier (et à travers lui l'ensemble des cellules de Kupffer) ne semble pas apte à procéder dès la naissance à la synthèse de toutes les fractions globuliniques. Comme pour les facteurs de coagulation, les capacités de synthèse apparaissent *de façon progressive et dissociées* pour chacune des différentes fractions. Cette constatation explique que l'on ne puisse pas recourir aux réactions inflammatoires, dites réactions de floculation. Chez le prématuré, il faut attendre l'âge de 4 à 5 mois, chez l'enfant à terme celui de 2 à 3 mois pour qu'elles soient utilement interprétables.

Aucune donnée qualitative ni numérique ne peut s'appliquer aux états ictériques non hémolytiques.

Ces études ne font que définir l'immaturité viscérale. Celle-ci apparaît... « comme un état très particulier dont la physiologie est entre le normal et le pathologique. C'est l'inadaptation d'un organe à une fonction nouvelle. Ainsi, l'exploration fonctionnelle révèle que le foie du prématuré est dans une

situation comparable à celle que réalise une atteinte infectieuse bénigne de la cellule hépatique. Et de même que c'est la durée de l'insuffisance fonctionnelle qui définit la durée vraie d'une hépatite (sans préjuger des troubles pouvant secondairement compliquer la maladie cellulaire proprement dite), c'est également la durée de l'insuffisance fonctionnelle qui définit la durée vraie de l'immaturité. A cet égard, les données fonctionnelles apparaissent beaucoup plus valables que les chiffres de l'âge fœtal ou du poids de naissance, critères numériques habituellement utilisés parce que facilement accessibles, mais qui doivent être considérés comme très infidèles et interprétés avec réserve. » Lelong M.

ETUDE CLINIQUE

Matériel d'étude

En consultant les Registres d'Observations de la Clinique Obstétricale de Lyon du 1^{er} janvier 1956 au 1^{er} mars 1961, nous avons recueilli 15 observations de nouveau-nés qui présentèrent dans les jours qui suivirent leur naissance un ictère grave, sans incompatibilité Rhésus ou A.B.O. possible.

Nous ne rapportons, dans notre étude, que ces observations où l'hyperbilirubinémie indirecte fut supérieure à 20 mmg. et nécessita dans la majorité des cas une E.S.T.

Tous ces enfants ont été suivis à la Clinique Obstétricale, un seul fut hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile, Pavillon S.

Les premiers soins et l'élevage de ces enfants au cours des premiers jours de la vie ont été faits dans des conditions absolument comparables.

Technique d'observation

En ce qui concerne l'observation de la mère, nous étudions les antécédents médicaux et obstétricaux, nous référant aux fiches d'observation de la Consultation prénatale du Service, où l'évolution de la grossesse est notée d'une manière très précise. Pour les mères qui n'ont pas suivi la Consultation, nous nous sommes souvent heurtés à de grandes difficultés.

Chaque fois que la date des dernières règles nous est connue, nous considérons la durée moyenne de la grossesse de 285 ± 14 jours, d'après l'étude de Mlle Rosaz (Thèse Lyon, 1957).

Parfois ce terme paraîtra discutable, car de beaux enfants nés de mères saines sont d'après celles-ci nés prématurément. Ceci nous a permis de constater que les femmes donnent souvent arbitrairement l'âge de trois mois à leur grossesse (généralement plus vieille) le jour de leur première consultation prénatale. Ceci pour des raisons d'ordre social et familial.

L'accouchement est étudié d'après la courbe de dilatation. La durée totale du travail, de l'expulsion et les manœuvres obstétricales nécessaires étant notées, nous permettent de juger avec exactitude les conditions dans lesquelles l'enfant est né.

S'il y a lieu, nous rapportons chaque fois si la réanimation de l'enfant a été nécessaire et combien de minutes elle a duré.

La délivrance est étudiée, l'état du placenta noté, ainsi que le rapport poids de l'enfant sur poids du placenta.

Les médications de la mère au cours du travail sont relevées.

Nous considérerons comme accouchements dystociques ceux où :

— le travail a duré plus de 18 heures et moins de 3 heures avec signes de souffrance de l'enfant pendant le travail ou dans les heures qui ont suivi la naissance ;

— une intervention a été nécessaire (grande extraction, forceps, application de spatules) ;

— ceux où l'enfant se trouvait gravement menacé, du fait d'une maladie de la mère, ou d'une rupture prématurée des membranes (48 heures avant le début du travail).

Pour les nouveau-nés, nous avons pris comme critère de prématurité la définition établie par un groupe d'experts, dans le cadre de l'Organisation Mondiale de la Santé, considérant comme prématuré tout nouveau-né pesant 2.500 g. ou moins. C'est ainsi que parmi nos 15 observations, nous rapportons 2 cas concernant des prématurés.

Les études biologiques ont été faites par le laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine de Lyon, ainsi que l'exsanguino-transfusion qualifiée par le Dr Jouvenceaux « d'exsanguino-transfusion de drainage ».

La technique employée pour le dosage de la bilirubine est celle proposée par les Docteurs Jouvenceaux et Revol : adiazoréaction avec lecture électro-photométrique. Son étude détaillée est faite dans *la Presse Médicale de* 1957, p. 1440.

OBSERVATIONS

Abréviations employées :

- E.S.T. = Exsanguino-transfusion
- B.I. = Bilirubinémie indirecte
- V.E. = Vacuum Extractor
- G.S. = Groupe Sanguin
- P.L. = Ponction Lombaire
- N.N. = Nouveau-né
- G.R. = Globule Rouge
- G.B. = Globule Blanc
- Hb. = Hémoglobine
- T.A. = Tension Artérielle
- Alb. = Albumine
- D.R. = Dernières Règles
- I.V. = Intra-Veineuse

OBS. N° 1 (1957, n° 571). — Enfant Des...

Mère, 1^{er} geste, 22 ans, *groupe sanguin* O Rh+.

Antécédents : diabétique depuis l'âge de 12 ans.

Grossesse : hydramnios ponctionné à la fin du 8^e mois afin d'éviter une procidence ou une mutation de position.

Accouchement : provoqué par Bougie de Krause 3 semaines avant le terme prévu.

Perfusion de Post-Hypophyse.

Expulsion longue, parties molles résistantes, oblige l'application des spatules, extraction laborieuse.

La durée totale du travail est de 17 heures.

Délivrance : normale.

$$\text{Rapport : } \frac{3.100 \text{ g.}}{650} = \frac{1}{5}$$

Enfant : fillette de 3.100 g., groupe sanguin O Rh+.

A crié immédiatement, vigoureuse mais un peu œdémateuse.
Surveillance de la glycémie : glycémie du cordon égale : 1,53.

2 heures après la naissance, l'enfant amorce une hypo-glycémie qui devient gravissime à la 9^e heure. (glycémie = 0,45).

Traitement : 40 cc. de sérum glucosé hypertonique per os.

Cortisone 5 mmg. per os.

A la 18 heure la glycémie est à 2 g. 21 puis se stabilise grâce aux 10 g., puis aux 5 g. de sucre par jour.

Anamnèse : A la 48^e heure, apparition de l'ictère, la rate reste palpable.

Au 4^e jour, l'ictère est foncé :

Bilirubinémie indirecte : 30 mmg.,

E.S.T. immédiate de drainage de sang O Rh+.

Au 6^e jour, B.I. 20 mmg.

Au 8^e jour, B.I. 22 mmg.

Au 9^e jour, B.I. 19 mmg.

Au 10^e jour, B.I. 14,5 mmg.

On notait au 4^e jour, la présence chez l'enfant d'une légère infection ombilicale, un peu de conjonctivite et un peu de folliculite.

Au 20^e jour : l'enfant part en excellent état ayant rattrapé son poids de naissance (chute pondérale de 280 g.).

Conclusion : Ictère du type ictère du prématuré. Absence de toute incompatibilité sanguine entre mère et enfant. Ictère peu précoce, mais intense et prolongé avec urines « eau de roche ». L'hyperbilirubinémie du 4^e jour oblige à une E.S.T. de drainage.

Traitement reçu : Pénicilline 300.000 Unités ; Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

OBS. N° 2 (1957, n° 593). — Enfant Lag...

Mère, III^e pare de 30 ans, G.S. O Rh—.

Antécédents : diabète découvert en 1952, actuellement bien équilibré.

Grossesse : bien supportée, pas d'albuminurie, T.A. 11/7.

Accouchement : provoqué par Bougie de Krause 3 semaines avant le terme prévu.

Expulsion spontanée d'une fillette de 3.400 g.

Durée totale du travail : 5 h. 40.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{3.400}{790} = \frac{1}{4}$$

Enfant : A crié immédiatement, vigoureux, mais présente une infiltration sous-cutanée traduisant un processus pathologique (P^r Pigeaud).

Surveillance de la glycémie qui reste normale.

Traitement : cortisone per os : 5 mmg.

Anamnèse : A la 43^e heure, apparition d'un léger ictère.

Bilirubinémie indirecte 10 mmg.

Au 4^e jour, l'ictère s'accroît, B.I. 19 mmg.

Au 5^e jour, B.I. 20 mmg.

Au 6^e jour, B.I. 17 mmg.

Au 7^e jour, B.I. 16,5 mmg.

Les examens biologiques ont montré :

test de Coombs négatif. Groupe Sanguin : O Rh—.

Numération : G.R. : 4.790.000

G.B. : 36.000

Hb. : 60 %

Pas d'érythroblastose

L'enfant n'a cessé de conserver un état général satisfaisant : pas de rate palpable, pas de gros foie.

Le 13^e jour, sort du Service en excellent état. L'ictère a complètement disparu, l'enfant a fait une chute pondérale de 250 g. et a rattrapé son poids de naissance au 11^e jour.

Conclusion : Ictère du type : Ictère du prématuré avec absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. Hyperbilirubinémie à sommet retardé et à évolution prolongée. Urines : « eau de roche ».

OBS. N° 3 (1958, n° 2048). — Enfant Jac...

Mère, 1^{er} geste de 32 ans, A1 Rh+.

Antécédents : rien à signaler, n'a pas subi de transfusion.

Grossesse : normale, alb. = 0, T.A. 11/7.

Accouchement : spontané à terme, sans incident, d'une fillette de 2.900 g.

Durée totale du travail : 18 heures.

Expulsion : 15 minutes, application du V.E.

Enfant : vigoureux, crie immédiatement. G.S. A Rh+.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{2\,900}{450} = \frac{1}{5}$$

Anamnèse : à la 36^e heure, apparition d'un très léger ictère.

Test de Coombs négatif.

Numération : G.R. : 5.320.000

G.B. : 6.600

Hb. : 14 g.

Pas d'érythroblastose

A la 54 ^e heure, B.I.	14 mmg.
A la 78 ^e heure, B.I.	18 mmg.
A la 102 ^e heure, B.I.	23,5 mmg.
A la 107 ^e heure, B.I.	26 mmg.

E.S.T. de drainage avec sang A Rh+.

Le 5^e jour, B.I. 17 mmg.

Le 6^e jour, B.I. 17,5 mmg.

Le 7^e jour, B.I. 15 mmg.

Le 9^e jour, B.I. 13 mmg.

L'état général de l'enfant n'a cessé d'être satisfaisant. Le 11^e jour l'ictère a totalement disparu. Après une chute pondérale de 210 g., l'enfant a repris son poids de naissance au 10^e jour.

Traitement institué :

Pénicilline : 300.000 U.

Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

Conclusion : Hyperbilirubinémie du nouveau-né, sans incompatibilité fœto-maternelle, sans agression microbienne, on peut éliminer une insuffisance diastasique congénitale, l'absence d'anémie, de grosse rate et d'antécédents familiaux font éliminer une maladie hémolytique congénitale.

OBS. N° 4 (1958, n° 2137). — Enfant Scott...

Mère, 36 ans, III^e pare, G.S. O Rh+.

Antécédents : R.A.S., bonnes grossesses antérieures, accouchements à terme de beaux enfants en bonne santé.

Grossesse actuelle : bien supportée D.R. : 5 nov. 1957.

Accouchement : spontané à terme d'une fillette de 3.000 g.

Durée totale du travail : 4 heures.

Expulsion 30 minutes (épisiotomie).

Délivrance : normale.

	3.000	1
rapport :	$\frac{\quad}{720}$	$= \frac{\quad}{4}$

Enfant : aspect particulier avec cyanose des extrémités, hypothermie scléreuse des jambes. Pas de splénomégalie, ni hépatomégalie.

Cœur : rythme et bruits normaux, pas de souffle.

Traitement : Incubateur, pénicilline 200.000 U.

Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

Anamnèse : au 4^e jour, l'enfant se cyanose, le rythme cardiaque est très rapide, à la scpie on note un cœur globuleux surtout sur son bord droit ; de plus, l'enfant est ictérique.

Test de Nelson et B.W. son négatifs.

Numération : G.R. : 4.900.000

G.B. : 7.400

Hb. : 17 g.

Erythroblaste : 0

Test de Coombs négatif. G.S. : O Rh+.

Au 5^e jour : ictère intense B.I. 25 mmg.

Malgré l'état de l'enfant, on fait une E.S.T. de drainage.

Au 6^e jour, B.I. 14 mmg.

Au 7^e jour, B.I. 3 mmg.

Il s'agit d'une hyperbilirubinémie indirecte, type ictère du prématuré. Il n'existe aucune incompatibilité sanguine.

8^e jour : l'enfant continue à se cyanoser, est agité, crie à la mobilisation, refuse de boire, la température s'élève à 38°.

Une P.L. pratiquée montre un liquide purulent.

Le N.N. est passé dans le Service de Médecine Infantile, Pavillon S, où il décède rapidement.

Autopsie : malformation cardiaque ; communication inter-ventriculaire.

Atélectasie du poumon gauche.

Méningite purulente.

OBS. N° 5 (1958, n° 2469). — Enfant Mil...

Mère, III^e pare de 23 ans, G.S. A Rh+.

Antécédents : un enfant en bonne santé ;

en 1955, enfant mort in utero par néphropathie gravidique.

Grossesse actuelle : normale. D.R. : 1^{er} mars 1958.

T.A. normale. Alb. : 0.

Accouchement : spontané à 245 jours de grossesse, d'un garçon de 2.800 gr.

Durée totale du travail : 8 h. 20.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{2.800}{450} = \frac{1}{5}$$

Enfant : a crié immédiatement. *G.S. A Rh+*.

Aspect de prématuré, petite cyanose des extrémités, léger œdème, grosse rate (P^r Pigeaud).

Traitement :

Pénicilline : 200.000 U.

Cortisone per os : 5 mmg.

Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

Anamnèse : après 3 jours complets, apparition d'un ictère qui s'accroît rapidement.

Au 4^e jour, B.I. 25 mmg.

Test de Coombs négatif.

Numération : G.R. : 5.700.000

G.B. : 7.800

Hb. : 17 g.

Erythroblaste : 0

E.S.T. de drainage.

Au 5^e jour, B.I. 18 mmg.

Au 6^e jour, B.I. 19 mmg.

Au 7^e jour, B.I. 17 mmg.

Au 8^e jour, B.I. 13 mmg.

L'enfant sort le 11^e jour dans un état très satisfaisant : pas de rate, plus d'ictère. Il a fait une chute pondérale de 300 g. A rattrapé son poids de naissance au 9^e jour.

Conclusion : Absence d'incompatibilité fœto-maternelle. Hyperbilirubinémie du prématuré non précoce, mais dangereuse au 4^e jour, nécessitant une E.S.T. Abaissement lent de la bilirubinémie indirecte.

OBS. N° 6 (1959, n° 64). — Enfant Ped...

Mère 1^{er} geste de 28 ans, *G.S. : A Rh+*.

Antécédents : R.A.S.

Grossesse : normale. D.R. : 24-4-58.

Accouchement : à terme, spontané, d'un garçon de 3.300 g.

Durée totale du travail : 9 h. 40.

Expulsion : 25 minutes ; V.E. au dégagement.

Médication reçue : Buscopan, Spasmalgine.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{3.300}{800} = \frac{1}{4}$$

Enfant : excellent état à la naissance, crie immédiatement, *G.R.* : *A Rh—*.

Anamnèse : au 4^e jour, léger reflet jaune faisant penser à un ictère physiologique.

Au 5^e jour, nette accentuation de l'ictère sans foie ni rate palpables.

Test de Coombs négatif.

Numération : *G.R.* : 4.390.000

G.B. : 7.800

Hb. : 15 g.

Pas d'érythroblaste

Bilirubinémie indirecte 21 mmg.

Au 6^e jour, *B.I.* 22 mmg.

Au 7^e jour, *B.I.* 19,5 mmg.

Au 8^e jour, *B.I.* 19,5 mmg.

Au 9^e jour, *B.I.* 16,2 mmg.

L'enfant sort au 11^e jour en excellent état. A fait une chute pondérale de 320 g. et repris son poids de naissance au 10^e jour.

Conclusion : Hyperbilirubinémie néo-natale pour laquelle on peut éliminer toute incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

L'abaissement rapide de la courbe entre le 8^e et le 9^e jour fait prévoir la disparition progressive de l'ictère. De toute façon les chiffres atteints n'ont pas été vraiment dangereux.

OBS. N° 7 (1959, n° 1178). — Enfant Toz...

Mère, IV^e geste, IV^e pare de 35 ans. *G.S.* = *O Rh+*.

Antécédents : grossesses précédentes normales et accouchements à terme, sans incidents, de beaux enfants actuellement en bonne santé.

Grossesse actuelle : normale. D.R. : 1^{er} sept. 1958.

A suivi les consultations prénatales du Service.

Accouchement : spontané à 264 jours de grossesse d'un garçon de 3.100 g.

Durée totale du travail : 2 heures.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{3.100}{600} = \frac{1}{5}$$

Enfant : excellent état à la naissance.

Anamnèse : à la 36^e heure, apparition d'un très léger ictère.

L'enfant garde un très bon aspect. Examen clinique négatif.

Numération : G.R. : 5.400.000

G.B. : 7.400

Erythroblaste : 0

Test de Coombs négatif : G.S. = O Rh+.

Au 5^e jour l'ictère devient intense : B.I. 21 mmg.

Au 6^e jour » » B.I. 22 mmg.

Au 7 jour » » B.I. 18 mmg.

L'enfant sort du Service le 11^e jour en excellent état ayant fait une chute pondérale de 250 g. et repris son poids de naissance au 9^e jour.

Conclusion Hyperbilirubinémie indirecte du type de celle du prématuré (non précoce mais prolongée) n'ayant pas largement dépassé le taux limite.

OBS. N° 8 (1959, n° 1299). — Enfant Sab...

Mère, 1^{er} geste de 24 ans. G.S. : O Rh+.

Antécédents : R.A.S.

Grossesse : normale. A suivi les consultations externes du Service.

Accouchement : spontané à 249 jours de grossesse, d'un garçon de 2.960 g.

Durée totale du travail : 7 h. 15.

Expulsion : 15 minutes. Application du V.E. au dégagement.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{2.960}{630} = \frac{1}{5}$$

Enfant : crie immédiatement. Excellent état. G.S. O Rh+.

Anamnèse : au 4^e jour, apparition d'un léger ictère.

Dosage de B.I. 15 mmg.

Test de Coombs négatif.

Numération : G.R. : 4.500.000

Hb. : 19 g.

Au 5^e jour, l'ictère se généralise, B.I. 20 mmg.

E.S.T. de drainage de sang O Rh+.

Au 6^e jour, B.I. 14,5 mmg.

Au 7^e jour, B.I. 15 mmg.

Traitement :

Pénicilline : 300.000 U.

Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

L'enfant quitte le Service le 12^e jour en excellent état, ayant fait une chute pondérale de 170 g. et repris son poids de naissance au 8^e jour.

Revu à l'âge de 1 mois : excellent état clinique.

Conclusion : Absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. Hyperbilirubinémie du type par défaut d'élimination (peu précoce mais prolongée).

Au 4^e jour, la courbe est très fortement ascendante et le taux de 20 mmg. est déjà atteint : E.S.T. de drainage de sang isogroupe.

La bilirubinémie est abaissée de façon satisfaisante mais continue à être légèrement ascendante le 7^e jour, ce qui signe le défaut fonctionnel hépatique et fait prévoir que l'ictère se prolongera au cours de la deuxième semaine.

OBS. N° 9 (1960, n° 1010). — Enfant Tail...

Mère, 1^{er} geste de 29 ans. G.S. : O Rh+.

Antécédents : Thyroïdectomie sub-totale (opérée à deux reprises pour goître) il y a 5 ans. Guérison actuelle.

Grossesse : normale.

Accouchement : rapide au terme prévu, sans incident, d'un garçon de 3.100 g.

Durée totale du travail : 5 h. 20.

Expulsion : 15 minutes, application du V.E. au dégagement.

Délivrance : normale

	3.100	1
rapport :	$\frac{\quad}{600}$	$= \frac{\quad}{5}$

Enfant : crie immédiatement, vigoureux. *Groupe Sanguin* O Rh+.

Anamnèse : au 3^e jour, apparition d'un ictère qui s'accroît rapidement, s'accompagnant d'une légère splénomégalie. L'enfant conserve un bon état général.

Test de Coombs négatif.

Numération : G.R. : 5.800.000

Hb. : 20 g.

Erythroblastose : 1 %.

	B.I.	11 mmg.
Au 4 jour,	B.I.	20 mmg.

E.S.T. de drainage de sang iso-groupe.

A la 118^e heure, B.I. 12 mmg.

A la 141^e heure, B.I. 10 mmg.

A la 165^e heure, B.I. 8,5 mmg.

Evolution satisfaisante ; l'enfant sort au 11^e jour en excellent état, ayant présenté une chute pondérale de 200 g. et rattrapé son poids de naissance au 8^e jour.

Conclusion : Hyperbilirubinémie sans incompatibilité fœto-maternelle, ni prématurité dont l'ascension est inquiétante au 4^e jour (E.S.T. de drainage). Baisse provoquée satisfaisante. Baisse spontanée ultérieure lente.

OBS. N° 10 (1960, n° 1254). — Enfant Frau...

Mère, 1^{er} geste de 22 ans. G.S. : A Rh+.

Antécédents : R.A.S.

Grossesse : normale.

Accouchement : spontané à terme d'une fillette de 3.350 g.

Durée totale du travail : 11 h. 10.

Expulsion : 10 minutes, terminée par application de V.E.

Délivrance : normale.

	3.350	1
rapport :	$\frac{\quad}{650}$	$= \frac{\quad}{5}$

Enfant : excellent état à la naissance, vigoureuse, très bonne vitalité. G.S. : A Rh+.

Anamnèse : à la 36^e heure, apparition d'un léger ictère qui s'accompagne d'une discrète hépatomégalie.

Numération : G.R. : 4.170.000

Erythroblastose : 5 %

Test de Coombs négatif.

	B.I.	5 mmg.
A la 53 ^e heure, B.I.		16 mmg.
A la 81 ^e heure, B.I.		23 mmg.
<i>E.S.T. de drainage de sang iso-groupe, sans incident.</i>		
A la 105 ^e heure, B.I.		19,5 mmg.
Au 5 ^e jour, B.I.		20,8 mmg.
Au 6 ^e jour, B.I.		18,5 mmg.
Au 7 ^e jour, B.I.		15,5 mmg.

Etat général conservé, chute pondérale de 300 g. L'enfant sort le 10^e jour pesant 3.150 g.

Conclusion : Hyperbilirubinémie peu précoce mais qui, au 4^e jour, malgré l'absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle devient dangereuse. E.S.T. à la 83^e heure. Evolution prolongée de bilirubinémie du type « ictère du prématuré ». L'élévation survenue après l'E.S.T., à la 129^e heure, ne s'accompagne d'aucun signe clinique péjoratif. L'enfant conserve un bon état général. Apparition cependant d'une légère splénomégalie : résistance globulaire légèrement diminuée, formule blanche normale. Evolution satisfaisante, excellent état de l'enfant à sa sortie.

OBS. N° 11 (1960, n° 1491). — Enfant Vim...

Mère, II^e geste, II^e pare de 26 ans. G.S. : O Rh+.

Antécédents : 1956, accouchement prématuré d'un enfant pesant 2.100 g., en bonne santé.

Grossesse actuelle : satisfaisante. Suit les consultations externes du Service.

Accouchement : spontané à terme d'un garçon pesant 2.940 g.

Durée totale du travail : 4 h. 45.

Expulsion : 5 minutes.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{2.940}{600} = \frac{1}{5}$$

Enfant : excellent état à la naissance, très bonne vitalité. G.S. : O Rh—.

Anamnèse : à la 36^e heure, apparition d'un léger ictère, examen clinique négatif.

Test de Coombs négatif.

Numération : G.R. : 5.600.000

Hb. : 16 g.

B.I.	8,5 mmg.
A la 84 ^e heure, B.I.	13,7 mmg.
A la 108 ^e heure, B.I.	20,8 mmg.
<i>E.S.T. à la 115^e heure, sans incident.</i>	
A la 132 ^e heure, B.I.	13,5 mmg.
Au 6 ^e jour, B.I.	16,2 mmg.
Au 7 ^e jour, B.I.	16 mmg.

L'état général reste bien conservé, l'enfant est vigoureux, ne présente aucun signe nerveux, pas de foie ni de rate palpables. Il fait une chute pondérale de 200 g., reprise du poids de naissance au 7^e jour.

Traitement reçu :

Pénicilline : 300.000 U.

Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

Evolution : satisfaisante. L'enfant part au 10^e jour en excellent état.

Conclusion : Absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle, ictère peu précoce mais intense et prolongé (du type ictère du prématuré).

Au 4^e jour, l'hyperbilirubinémie s'élève de façon impressionnante pour dépasser le taux dangereux : E.S.T. de drainage. Abaissement satisfaisant de la bilirubinémie qui remonte encore au 7^e jour pour être enfin stabilisée au 8^e jour. Il s'est agi d'un ictère par immaturité hépatique sans iso-immunisation.

OBS. N° 12 (1960 n° 2.819). — Enfant Pic...

Mère, 1^{er} geste de 29 ans. G.S. : A1 Rh+.

Antécédents : en 1949, tuberculose pulmonaire gauche actuellement guérie. R.A.S. par ailleurs.

Grossesse actuelle: satisfaisante, suivie par le D^r Dumont.

Accouchement : spontané à terme, sans incident, d'un garçon de 4.040 g.

Durée du travail : 9 heures.

Expulsion : 15 minutes, terminée par application du V.E.

Délivrance : normale.

$$\text{rapport : } \frac{4.040}{830} = \frac{1}{5}$$

Enfant : excellent état à la naissance, très vigoureux. *G.S.* : *A Rh+*.

Anamnèse : apparition, au 4^e jour, d'un ictère qui fonce progressivement pour devenir très net au 5^e jour.

Test de Coombs négatif.

Numération : *G.R.* : 5.400.000

Hb. : 19,2 %

Pas d'érythroblaste

A la 122^e heure, B.I. 24 mmg.

E.S.T. de drainage de sang iso-groupe sans incident.

Au 7^e jour, B.I. 16,2 mmg.

Au 8^e jour, B.I. 14,4 mmg.

Conservation de l'état général, pas de signes nerveux, chute pondérale de 340 gr. L'enfant sort au 12^e jour avec un poids de 3.970 g.

Conclusion : Absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle, hyperbilirubinémie, non précoce mais dangereuse au 6^e jour et imposant un *E.S.T. de drainage*. Chute satisfaisante mais lente de la bilirubinémie, telle qu'elle se réalise chez le prématuré.

OBS. N° 13 (1961, n° 496). — Enfant Char...

Mère, 1^{er} geste de 22 ans. *G.S.* : *A Rh+*.

Antécédents : R.A.S.

Grossesse : satisfaisante, suit les consultations du Service.

D.R. 1-6-60.

Accouchement : à terme, simple, sans incident.

Durée totale du travail : 4 h. 30.

Expulsion : 15 minutes, terminée par application de V.E.

Délivrance : normale.

2.600 1
rapport : $\frac{\quad}{450} = \frac{\quad}{5}$

Enfant : garçon de 2.600 g., maigre, sans œdème de très bonne vitalité. *G.S.* = *A Rh+*.

Anamnèse : apparition d'un ictère à la 24^e heure.

Test de Coombs négatif.

A la 24^e heure, B.I. 8 mmg.

63^e heure, B.I. 20 mmg.

65^e heure, B.I. 22 mmg.

E.S.T. de drainage de sang iso-groupe sans incident.
89^e heure, B.I. 14,4 mmg.
110^e heure, B.I. 14,6 mmg.
Au 5^e jour, B.I. 11 mmg.
L'enfant a conservé un état général satisfaisant.
Numération : G.R. : 4.900.000
Hb. : 16 g.
Erythroblaste : 0.
L'enfant quitte le Service le 9^e jour en excellent état et pèse
2.690 g.

Conclusion : Absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. Hyperbilirubinémie (du prématuré ?) atteignant au 3^e jour le taux dangereux, et imposant une E.S.T. de drainage. Evolution prolongée de l'hyperbilirubinémie, mais à des taux non dangereux et descendant au 5^e jour.

OBS. N° 14 (1959, n° 880). — Enfant Kov...

Mère, III^e geste, 1^{re} pare. G.S. : AB Rh+.
Antécédents : 2 fausses couches (2 mois et 3 mois).
Grossesse actuelle : normale. D.R. : 9-8-58. Suit les consultations du Service.
Radio-pelvimétrie : bassin un peu rétréci transversalement.
Accouchement : spontané à 251 jours de grossesse d'une fillette de 2.300 g.
Durée totale du travail : 10 heures.
Expulsion : 15 minutes, aidée au dégagement du vacuum-extractor.
Délivrance : normale.
$$\text{rapport : } \frac{2.300}{580} = \frac{1}{4}$$

Enfant : prématuré de 2.300 g., de très bon aspect, bonne vitalité.
Examen clinique négatif, sauf un léger sclérème. G.S. = A Rh+
Traitement :
Vitamine K1 : 1/2 ampoule.
Pénicilline : 200.000 U.
Couveuse
Anamnèse : le 7^e jour, apparition d'un ictère qui fonce très rapidement.

Test de Coombs négatif.

Le 9^e jour, B.I. 22 mmg.

E.S.T. de drainage de sang iso-groupe O Rh+.

Le 10^e jour, B.I. 20,8 mmg.

Conservation d'un bon état général. chute pondérale de 230 g., reprise du poids de naissance au 11^e jour. Sort au 20^e jour en excellent état, pesant 2.600 gr.

Conclusion : Hyperbilirubinémie du prématuré, non précoce mais prolongée et élevée.

OBS. N° 15 (1959, n° 2440). — Enfant Laf...

Mère âgée de 26 ans. G.S. : O Rh+.

Antécédents : coxalgie à l'âge de 4 ans.

en 1956 : césarienne après courte épreuve de travail : garçon de 3.900 g., enfant en bonne santé.

en 1958 : césarienne après courte épreuve de travail : garçon de 3.500 g., enfant en bonne santé.

Grossesse actuelle : gémellaire. D.R. : 19 févr. 1959.

P^r Pigeaud : Bassin coxalgique dont, théoriquement, les dimensions sont insuffisantes, actuellement. Si l'accouchement se déclenche avant 8 mois, il faut attendre un peu pour voir si l'accouchement spontané n'est pas possible.

Après 8 mois, césarienne prophylactique, soit au début du travail, soit 8 jours avant terme.

Le 19 octobre : la malade a perdu les eaux et un sommet paraît s'amorcer. Repos, pansement aseptique, antibiotiques.

Accouchement : le 22 octobre, spontané à 245 jours de grossesse du 1^{er} jumeau, fillette pesant 1.900 g.

Durée totale du travail : 3 h. 30.

Expulsion 15 minutes.

(Le 2^e jumeau sera extrait au forceps).

Délivrance : délivrance artificielle après injection I.V. de Méthergin, révision utérine.

L'examen du délivre montre qu'il s'agit de jumeaux bivitellins.

Placenta normal : 1.100 g.

Enfant : (1^{er} jumeau). Crie immédiatement. A bon aspect, bonne vitalité. G.S. : O Rh+.

Anamnèse : apparition d'un ictère à la 36^e heure.

Numération : G.R. : 5.380.000
G.B. : 9.000
Erythroblastose : 0

A la 38 ^e heure, B.I.	12,5 mmg.
A la 63 heure, B.I.	18,5 mmg.
A la 86 ^e heure, B.I.	19 mmg.
A la 110 ^e heure, B.I.	20 mmg.
A la 120 ^e heure, B.I.	20,8 mmg.
A la 140 ^e heure, B.I.	20,5 mmg.
Au 6 ^e jour, B.I.	17 mmg.
Au 7 ^e jour, B.I.	15 mmg.
Au 11 ^e jour, B.I.	8 mmg.
L'état général est resté bon.	

Traitement :

Pénicilline : 200.000 U.
Cortisone : 5 mmg. per os
Vitamine K1 : 1/2 ampoule.

Allaitement mixte.

L'enfant a fait une chute pondérale de 160 g. et repris son poids de naissance le 11^e jour.

Sorti de couveuse le 14^e jour.

A son départ, au 30^e jour, excellent état. Poids : 2.600 g.

Conclusion : Hyperbilirubinémie du prématuré longtemps élevée mais n'ayant pas dépassé la « côte d'alerte ».

ANALYSE DES OBSERVATIONS

Nous subdiviserons ce chapitre en quatre parties, où nous aborderons successivement :

- une courte étude statistique,
- les données étiologiques,
- la symptomatologie,
- les diagnostics,
- le traitement.

Données statistiques

Sur un total de 15.262 accouchements effectués à la Clinique Obstétricale de Lyon du 1^{er} janvier 1956 au 1^{er} Mars 1961, nous relevons 196 ictères graves parmi lesquels :

- 107 sont dus à une iso-immunisation fœto-maternelle anti-Rhésus, soit 54 %
- 74 des ictères graves résultent d'une incompatibilité A.B.O., soit 38 %

En dehors de toute iso-immunisation :

- 13 enfin concernent des nouveau-nés normaux en dehors des cas précités, soit 7 %
- 2 surviennent chez des prématurés, soit 1 %

Nous exposons donc ces 13 observations. Elles représentent sur 14.566 nouveau-nés normaux, nés pendant la période étudiée, une fréquence de 0,88 p. 1000.

A titre comparatif, nous rapportons les deux observations d'ictère grave recueillies sur un ensemble de 696 prématurés nés pendant le même temps, soit un pourcentage de 3 p. 1.000.

Données étiologiques

Nous envisagerons successivement :

- les facteurs prénataux,
- les facteurs obstétricaux,
- les facteurs post-nataux.

Facteurs prénataux

Maladies maternelles. Dans les 15 observations étudiées, nous relevons deux fois seulement une maladie maternelle contemporaine de la grossesse. Il s'agit du diabète (obs. n° 1 et 2). Dans deux autres cas, les futures mères présentèrent une maladie considérée comme guérie depuis de nombreuses années au moment de la grossesse actuelle.

Obs. n° 9 : Thyroïdectomie sub-totale pour goître en 1955,

Obs. n° 12 : Tuberculose pulmonaire gauche traitée et guérie dix ans auparavant.

Ces deux femmes étaient en excellent état de santé au début de leur grossesse.

Parité : 8 de nos parturientes sont des primigestes primipares ;

1 est III^e geste et I^{re} pare (obs. n° 7 : 2 avortements, respectivement aux 2^e et 3^e mois dont l'étiologie est ignorée).

Ces 9 malades ont toutes un âge inférieur à 32 ans. Parmi les autres :

2 sont des secondipares,

3 sont des tertipares,

1 est quartipare,

ayant toutes accouché antérieurement de beaux enfants dont aucun ne présenta d'ictère néo-natal intense.

On peut donc souligner la fréquence de la primiparité puisque nous la retrouvons 9 fois sur 15.

Le terme. L'étude de nos observations montre que sur 15 nouveau-nés :

- 8 sont nés au terme fixé ou très proche ;
- 3 seraient (d'après leur mère) prématurément (obs. 5, 8 et 9) ;
- 2 enfants sont nés par accouchement provoqué 3 semaines avant le terme pour diabète maternel ;
- 1 est prématuré, simple (obs. 14) ;
- 1 est prématuré, premier jumeau (obs. n° 15).

Facteurs obstétricaux

Accouchement :

- 13 fois l'accouchement s'est déroulé normalement, aidé chez les primipares du vacuum-extractor au dégagement (le V.E. étant appliqué systématiquement lors du dégagement chez toute primipare accouchant à la Clinique Obstétricale, nous permet de soulever l'hypothèse d'une cause locale d'hémolyse. En effet, la bosse séro-sanguine provoquée par le V.E., le petit hématome qui en découle ne serait-il pas à l'origine de l'hémolyse de quelques cc. de sang entraînant la libération d'une petite quantité de bilirubine ?)
- 2 fois (obs. n° 1 : primipare diabétique) l'expulsion étant longue et difficile, les tissus maternels très résistants, l'accoucheur dut employer les Spatules.
- (obs. n° 15 : grossesse gémellaire chez une III^e pare.) Rupture des membranes 48 heures avant le début du travail, nécessitant la mise au repos de la malade avec pansements aseptiques et antibiotiques.

Dans tous les cas, la durée du travail n'excéda pas 18 heures. Une fois (obs. n° 7) l'accouchement trop rapide, risqua d'être traumatisant, s'étant déroulé en 2 heures chez une IV^e pare.

Toutes ont reçu au début de la dilatation une injection I.V. de Spasalgine-Buscopan. Une seule (obs. n° 1) nécessita une perfusion de post-hypophyse pour lenteur du travail.

Etat de l'enfant à la naissance. — Exception faite pour le nouveau-né de l'observation 4 qui présentait une malformation cardiaque, tous les enfants ont crié immédiatement et avaient une bonne vitalité.

Délivrance. — 14 fois la délivrance fut normale ;

1 fois (obs. n° 15) on pratiqua à la suite d'un accouchement gémellaire une délivrance artificielle suivie de révision utérine.

Dans aucun cas, on ne note de modifications pathologiques du placenta, évocatrices d'une anoxie au cours de la grossesse. Le rapport poids de l'enfant sur poids du placenta n'excède jamais 1/4.

Facteurs post-nataux

Maladies de l'enfant dans les suites immédiates de la naissance.

— l'enfant de l'obs. n° 1 (mère diabétique) présenta 9 heures après la naissance, une hypoglycémie à 0,45 g. qui fut rapidement jugulée ;

— l'enfant de l'obs. n° 4 présentait une cyanose constante due à une malformation cardiaque et une atélectasie du poumon gauche.

— étant donné la fréquence de l'infection dans l'étiologie de l'ictère néo-natal, nous avons recherché la présence d'infection aussi minime soit-elle.

obs. n° 1 : discrète infection ombilicale, petite conjonctivite et un point de folliculite.

obs. n° 4 : méningite purulente dont l'enfant mourra au 10^e jour.

Groupes sanguins. — L'iso-immunisation est hors de cause dans toutes nos observations puisque :

- 13 fois mère et enfant sont strictement iso-groupe ;
- 1 fois (obs. n° 11) la mère est O Rh+, l'enfant O Rh— ;
- 1 fois (obs. 14) la mère est AB Rh+, l'enfant A Rh+.

Le test de Coombs était constamment négatif, ce qui élimine les iso-immunisations d'un autre système sanguin tel que Duffy, Kell-Célano.

En conclusion des Données étiologiques, l'ictère « grave » peut s'expliquer par :

- la prématurité pondérale (obs. n° 14 et n° 15) ;
- le diabète maternel (obs. n° 1 et n° 2) ;
- l'anoxie (obs. n° 4), cyanose due à une malformation cardiaque ;
- chez la primipare, l'application systématique du vacuum extractor, créant un petit hématome dont la résorption augmente le taux de bilirubinémie indirecte, pourrait être incriminé :

chez 6 primipares, nous ne retrouvons que cette étiologie ;

chez une primipare il y a association de l'application du V.E. et d'une prématurité pondérale limite (obs. n° 13, enfant de 2.600 g.) ;

- une petite immaturité :

obs. n° 5 et n° 8, enfants de poids normaux, nés respectivement à 245 et 249 jours de grossesse ;

- sans Etiologie valable :

obs. n° 7 et n° 11, enfants nés proche du terme, de mère multipares.

Symptomatologie

L'ictère

Date d'apparition. --- Dans nos observations, l'ictère grave avec hyperbilirubinémie débute toujours après la 36^e heure, rarement après le 6^e jour. Cependant, dans l'obs. n° 13, chez un enfant de 2.600 g. il apparaît à la 24^e heure. Son début clinique est souvent difficile à apprécier sous la rougeur habituelle des téguments du nouveau-né, liée à la polyglobulie et à la vaso-dilatation. L'éducation du personnel en permet cependant le dépistage précoce.

Evolution. — Cet ictère atteint le maximum d'intensité du 1^{er} au 6^e jour. Sous l'effet de l'exsanguino-transfusion, ou spontanément dans 5 cas (obs. n°s 2, 6, 7, 14 et 15) il décroît progressivement pour disparaître avant le 15^e jour.

La courbe d'hyperbilirubinémie. — Ces hyperbilirubinémies étant imprévisibles, les premiers dosages ne furent pratiqués qu'après l'apparition clinique de l'ictère. Ils sont donc rarement antérieurs à la 36^e heure.

Taux des premiers dosages :

Le plus souvent ils se situent entre 8 et 18 mmg. %

Dans les observations n°s 1, 4, 5 et 14 l'ictère apparu dans les délais normaux, s'intensifiant très rapidement les premiers dosages furent d'emblée très élevés (30 et 25 mmg. p. 100).

Aspect général de la courbe :

1° Dans un premier groupe d'observations au nombre de 10, le taux de bilirubinémie indirecte augmente assez rapidement et atteint un chiffre dangereux 48 heures après le début clinique de l'ictère.

Cette ascension rapide est brisée par l'E.S.T. d'une manière satisfaisante puisque le taux de bilirubine baisse de 8,5 mmg. en moyenne sous l'influence de la seule E.S.T.

Tombée à 17 mmg. environ, la courbe remonte à nouveau pour se fixer à une limite supérieure non dangereuse (18 mmg. en moyenne) où elle reste pendant 24 à 36 heures, décrivant un plateau.

Après ce délai, elle descend progressivement atteignant, aux alentours du 9^e ou du 10^e jour, le chiffre de 14 mmg. %. (obs. type : n° 3).

2° Dans un deuxième groupe d'observations au nombre de 5, les manifestations cliniques de l'ictère à son début sont souvent minimes, l'on pense alors à un banal ictère physiologique. Il ne s'intensifie que tardivement (7^e jour pour l'obs. n° 15).

C'est alors que les dosages successifs de bilirubine donnent une courbe modérément ascendante, amorçant le 3^e jour après la naissance un plateau dont le taux ne dépasse pas largement les chiffres dangereux. Elle s'y maintient 3 jours en moyenne, puis redescend assez rapidement pour atteindre le 8^e jour environ un taux de 15 mmg.

L'abaissement rapide de cette courbe permet de prévoir une récupération fonctionnelle hépatique satisfaisante et une rapide disparition clinique de l'ictère (obs. typique : n° 15).

En observant ces deux types de courbes, on peut remarquer qu'elles sont comparables dans leur déroulement. Mais alors que la première atteint vite des chiffres dangereux obligeant à une E.S.T., la deuxième évolue sur un mode mineur, restant constamment dans la zone non dangereuse, faisant présumer d'une immaturité hépatique de moyenne importance et de courte durée.

C'est l'étude de la première partie de la courbe qui dictera bien souvent la conduite thérapeutique.

Les signes associés

L'ictère est toujours dissocié, en effet :

- les urines sont toujours « eau de roche » ;
- les selles méconiales prennent rapidement un aspect normal et ne sont jamais décolorées ;
- le foie est très rarement augmenté de volume ;
- l'existence d'une très légère splénomégalie est très inconstante.

La température. — Si une certaine instabilité thermique pendant la durée de l'ictère est bien classique, nous ne la retrouvons pas dans nos observations. Elle demeure aux alen-

tours immédiats de 37°. Parfois, le soir de l'exsanguino-transfusion, observe-t-on un petit clocher à 37, 5°.

Les œdèmes. — Assez fréquents chez le nouveau-né, leur association à un ictère néo-natal intense fut souvent décrite. Nous remarquons deux fois des enfants présentant à leur naissance une infiltration sous-cutanée ferme, ne prenant pas le godet, leur donnat, avec la coloration rouge des téguments, un aspect bien particulier. Ces deux observations (n° 1 et 2) concernent des enfants de diabétiques. Un autre (obs. n° 5) présente un œdème des membres inférieurs et du pubis du type sclérème.

Les signes digestifs. — Nous n'avons jamais observé de signes digestifs majeurs tels que vomissements et diarrhée. Tout au plus, pendant la période où l'ictère est le plus intense, notons-nous une difficulté d'alimentation de ce nouveau-né qui se met à mal téter. Cependant, cette asthénie est de courte durée et n'entraîne jamais de chute pondérale inquiétante.

Les signes neurologiques. — L'exsanguino-transfusion étant généralement pratiquée dès que le taux de bilirubine indirecte atteint 20 mmg., nous n'avons jamais eu l'occasion de voir se préciser les signes avant-coureurs d'un ictère nucléaire, tels que : hypotonie musculaire, modification du cri, disparition des réflexes primaires, rejet de la tête en arrière. Souvent, quand la courbe d'hyperbilirubinémie atteint son acmé, observe-t-on une légère somnolence.

L'anémie — Généralement, dans les cas étudiés, on ne remarque pas d'anémie. Une fois cependant (obs. n° 10), le taux des globules rouges est à 4.170.000, la formule montre une érythroblastose à 5 %. Il existe une légère hépato-mégalie.

Aspect général et courbe pondérale. — Ces 15 nouveaux-nés, parmi lesquels se trouvent 2 prématurés conservent un état général satisfaisant. La courbe de poids est le reflet assez parlant de cette évolution. La chute pondérale se situe entre les extrêmes suivants : un maximum qui ne dépasse pas 10,7 % du poids de naissance et, un minimum de 4 % chez les deux prématurés. L'enfant a souvent repris son poids de naissance avant sa sortie du service, c'est-à-dire entre le 11^e et le 13^e jour.

Les deux prématurés sortirent, l'un au 20^e jour pesant

2.600 g., et l'autre le 30^e jour, pesant également 2.600 g. Tous deux rattrapèrent leur poids de naissance au 11^e jour.

Dans aucun cas nous n'observons de stagnation pondérale, sauf dans l'observation n° 4 où l'enfant présentait une malformation cardiaque et une méningite purulente.

Diagnostic

— Le diagnostic d'ictère grave est établi sur le fait que le taux de bilirubinémie indirecte a dépassé 20 mg. %.

Diagnostic différentiel

— *La maladie hémolytique* par incompatibilité Rh. ou par iso-immunisation des groupes rares est éliminée par la négativité du test de Coombs direct, pratiqué sur les hématies fœtales à l'aide de réactifs anti-globuline polyvalents connus comme capables de déceler les anti-corps non seulement anti-Rhésus mais des autres systèmes sanguins.

L'incompatibilité sanguine A.B.O. dont on connaît les difficultés de diagnostic, n'existe dans aucun de nos cas.

Il est certain qu'une hyperbilirubinémie indirecte, non hémolytique, analogue à celles que nous avons décrites, peut survenir lorsque l'enfant est A.B.O. incompatible avec sa mère ; on a préféré écarter ces observations où le rôle joué par l'incompatibilité est difficile à éliminer.

Quoi qu'il en soit, au point de vue thérapeutique, la conduite à tenir est la même lorsque la « côte d'alerte » de la bilirubinémie est atteinte.

— *L'anémie hémolytique type Minkowsky-Chauffard* est très rare, nous en relevons un seul cas (obs. 1715, année 1957) rapporté par H. Pigeaud au Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique. L'examen clinique de l'enfant, la lame sanguine et l'étude morphologique des hématies et de leur résistance, sont susceptibles d'étayer le diagnostic dans les cas où les antécédents y font penser.

— *Ictère hémolytique familial* et congénital, ou maladie de Grigler et Najjar. Rien au début ne semble différencier

l'ictère avec hyperbilirubinémie indirecte de cette affection, si ce n'est leur évolution, l'ictère de Grigler et Najjar évoluant sur de nombreuses années.

— *L'ictère physiologique.* Seul le taux de la bilirubinémie indirecte permet d'en faire le diagnostic. Il s'élève rarement au-dessus de 10 à 15 mg. chez le nouveau-né à terme, et à 20 mg. chez le prématuré.

Les ictères avec hyper-bilirubinémie directe tels que :

— les ictères obstructifs ;

— les ictères des infections, des viroses et des parasitoses sont extrêmement rares, nous n'en avons dépisté aucun cas à la Clinique Obstétricale. La nature même du pigment retrouvé dans le sang (bilirubine directe) permettrait de soupçonner leur étiologie et de pratiquer les examens nécessaires.

Traitement

L'étude de la thérapeutique ne rentre pas directement dans le cadre de notre travail. Nous en résumerons les principes :

L'exsanguino-transfusion

Le traitement des hyperbilirubinémies indirectes graves repose essentiellement sur la mise en œuvre de l'exsanguino-transfusion.

L'établissement de la courbe d'hyperbilirubinémie par des dosages au besoin bi-quotidiens et, avant tout, l'étude de sa portion ascendante, permet de prévoir l'évolution de l'ictère et de pratiquer l'exsanguino-transfusion à titre prophylactique.

La qualité du drainage tissulaire paraît améliorée par une pause variant de 40 à 60 minutes, pratiquée au milieu de l'opération (Jouvenceaux).

Il est parfois permis de temporiser dans l'indication de sa mise en œuvre, ou d'y surseoir, selon que le taux d'alarme est atteint de façon particulièrement lente, laissant alors prévoir une récupération fonctionnelle hépatique à court terme.

De plus, nous n'avons observé aucun accident post-transfusionnel dans les observations que nous rapportons.

Les traitements secondaires

— *L'hormonothérapie* cortico-surrénalienne systématique dans les cas d'iso-immunisation, a été étendue aux hyperbilirubinémies indirectes sans qu'il soit permis d'en tirer des conclusions formelles.

— Les auteurs américains (Schwob, Perry), en fonction de la pathogénie ont proposé l'administration de glycuronate de sodium. Il n'est pas encore possible de juger de son efficacité.

— Bierme R. et collaborateurs proposent l'adjonction d'extraits hépatiques lyophilisés par voie parentérale et rapportent quelques résultats satisfaisants en faveur de cette méthode.

Ces traitements complémentaires que nous venons de citer ne sauraient en aucune manière s'opposer ou se substituer à l'exsanguino-transfusion qui reste l'arme majeure dont nous disposons à ce jour.

C'est ainsi qu'au Congrès de Marseille en 1957, H. Gabriel et A. Jouvenceaux purent signaler la disparition de l'ictère nucléaire de leurs statistiques.

CONCLUSIONS

I. — Le dépouillement des observations de la Clinique Obstétricale de Lyon, du 1^{er} janvier 1956 au 1^{er} mars 1961, portant sur 15.262 accouchements, nous permet de relever 196 ictères « graves », définissant par ictère « grave » tout ictère dont le taux de bilirubinémie indirecte atteint ou dépasse 20 mmg. pour 100 mml. de sérum.

Parmi ces 196 ictères graves :

- 107 relèvent d'une iso-immunisation fœto-maternelle anti-Rhésus, soit 54 %
- 74 sont dus à une incompatibilité A.B.O., soit 38 %

En dehors de toute iso-immunisation possible :

- 2 surviennent chez des prématurés, soit .. 1 %
- 13 concernent des enfants de poids supérieur à 2.500 g., soit 7 %

II. — L'éducation du personnel qui permet le dépistage précoce de l'ictère, la surveillance stricte de la courbe de l'hyperbilirubinémie, la mise en œuvre de l'exsanguino-transfusion, nous permettent de ne relever aucun cas d'ictère nucléaire dans aucun de ces quatre groupes.

III. — Ayant repris l'historique et l'état actuel des travaux concernant l'étiologie et la pathogénie des ictères par hyperbilirubinémie indirecte, nous développons les 15 observations d'ictères graves survenus en dehors de toute incompatibilité sanguine :

- 2 sont associés à la prématurité et représentent par rapport à l'ensemble des 696 prématurés une fréquence de 3 p. 1.000.
- 13 surviennent chez des nouveau-nés de poids supérieur à 2.500 g., soit une fréquence de 0,88 p. 1.000 sur l'ensemble des enfants normaux.

IV. — La courbe d'hyperbilirubinémie dans chacun de ces deux groupes est comparable.

La date d'apparition clinique de l'ictère se place entre la 36^e heure et le 7^e jour. Le sommet de la courbe est souvent atteint aux 4^e et 5^e jours après la naissance, cette courbe étant généralement brisée par l'exsanguino-transfusion.

V. — L'analyse des circonstances étiologiques, en dehors de la prématuration, permet de retenir deux diabètes maternels et un cas complexe de malformation cardiaque et de méningite purulente mortelle.

Les circonstances obstétricales ont été normales dans 14 cas. Dans une observation l'accouchement fut dystocique avec perfusion de post-hypophyse et application des Spatules.

Dans la majorité de nos observations, on peut donc éliminer l'anoxie per partum en tant que circonstance étiologique.

Aucun facteur héréditaire, métabolique ou endocrinien, maternel ou paternel, n'a pu être relevé.

VI. — L'explication de ces ictères avec hyperbilirubinémie indirecte semble devoir être fournie par l'hypothèse de l'immaturation hépatique comparable à celle du prématuré. Il apparaît que chez le nouveau-né, un certain nombre de métabolismes en relation avec la transformation de la bilirubine indirecte en bilirubine directe (glycuro-conjugaison) se trouve perturbée. Ces faits sont à rapprocher des travaux récents concernant le métabolisme hépatique des corticoïdes chez le nouveau-né ; nous notons à ce sujet dans notre série deux enfants nés de mères diabétiques.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
H. PIGEAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 1^{er} Avril 1961

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AHVENAINEN, E.-K et NEVANNINNA H.-R. — The occurrence of kernicterus in an autopsy material. *Tran. 10 th scand. congress of path. and bact. path. and microbiol. Scand.*, 1952, suppl., 93, 206.
- ABELSON N.-M. et BOGGS Tr.-Jr. — Spectrophotometric absorption patterns in erythroblastis foetalis (Abstract.). *Am. J. of diseases of children*, 1953, 86, 461.
- ABELSON N.-M., BOGGS Tr.-Jr. — Plasma pigments in erythroblastis foetalis. *Pediatrics*, 1956, 17, n° 4, 452-460, 9 fig.
- ALLISON A.-C. — Danger of vitamin K to new born. *Lancet*, 26 mars 1955, 268, 669.
- AIDIN R., CORNER B., TOVEY G. — Kernicterus and prematurity. *Lancet*, 1950, 258, 1153.
- AICARDI J. — Ictère du nouveau-né. *La vie Médicale*, févr. 1954, p. 175.
- ALLEN Jr. et DIAMOND L.-K. — Kernicterus and prematurity. *Lancet*, 1950, 258, 1153-54.
- ALLEN F.-H. et DIAMOND L.-K. — Prevention of kernicterus : management of erythroblastis according to current knoweledge. *J. Am. Med. Ass.*, 1954, 155, 14, 1209-13.
- ARNOLD D.-P., WHITEBESKY E., SELKIRK, G.-H. et ALFORD K.-M. — Clinical and Serological experiens in traiting helolytic disease of the new born. *J. of. ped.*, mai 1955, 46, n° 5, 520-530.
- ASCHER et SHONELL F.-E. — Ausurvey of 400 cases of cerebral. palsy in child hood. *Arch. dis. of childhood*, 1950, 25, 360-79.
- BAKKER, J.-C.-W. — Uber den icterus gravis und kernicterus bei frühgenburten ohne pachweislichen ABO und Rhesus blut-gruppen antagonismus. *Acta Pediatrica*, 1954, 43, n° 6, 529-542.
- BAMATTER F., JEANDET J. et HAMPÄI A. — L'ictère physiologique néo-natal. *Presse Méd.*, 19 déc. 1959, p. 2242.
- BERTRAND I., BESSIS M., SEPARRA, OBRIAL J.-M. avec la coll. de BUHOT S. et KOUJERNIK C. — L'ictère nucléaire dans la maladie hémolytique du nouveau-né. 1 vol., Masson, 1952.
- BERNHEIM M., BERTRAND J. — L'ictère néo-natal prolongé et myxœdème congénital. *Pédiat.*, 1959, p. 161.
- BESSIS M. — La Maladie hémolytique du nouveau-né, 1 vol. Masson, 1957.

- BIERME R., DUCOS J. et BOURBON P. — Etude d'un nouveau traitement de l'hyperbilirubinémie indirecte de la période néonatale, premiers résultats. *Sem. des Hôp.*, n° 7, 12 févr. 1960, pp. 431-36.
- BILLING B., COLE D. et LATHE H. — Increased plasma bilirubin in new born infants in relation to birth weight. *Brit. Med. Journ.*, 1954, n° 2, 1263.
- BOREAU Th. et DAVID G. — Les indications actuelles de l'exchange-transfusion chez le nouveau-né. *Presse Méd.*, 1957, n° 31, 715.
- BUTTLER N.-R. et SPECTOR W.-G. — Kernicterus without prematurity or blood group incompatibility. *Brit. Med. J.*, 1952, 7, 1168-1170.
- BOUND J.-C. et TEFFER J.-C. — Effect of vitamin K. Dosage on plasma bilirubin taut in premature infants. *Lancet*, 1956, 270, 720-22.
- CATHALA J. et DEMASSIEUX. — Les ictères du nourrisson. *Le Nourrisson*, 1954, n° 3, p. 127.
- CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. et CAMPO (Mme L.). — Ictère physiologique grave néo-rectal et ictère grave familial non hémolytique avec kernictérus. *Sem. Hôp. Paris. Ann. de Pédiat.*, 1956, 32, n° 73, 543.
- CHARVET Fr., FRANÇOIS R. et BRIZARD C. — Ictère nucléaire sans iso-immunisation chez deux jumelles nées prématurément. *Bull. Soc. Obst. Gyn.* 1956, pp. 192, 193, 194.
- CHAPTAL J. — Le rôle de l'immaturité hépatique dans les ictères du nouveau-né et du nourrisson. *Presse Méd.*, 1^{er} février 1958, p. 185.
- CHILDS B. et NAJJAR V.-A. — Familial non hemolytic jaundice with kernicterus. A Report of two cases without neurologic damage. *Pediatrics*, 1956, 18, 369.
- CLAIREAUX A.-E. — Hemolytic disease of new born. Clinical path. study of 157 cases. Nuclear Jaundice. *Arch. Dis. Childhood*, 1950, 25, 6130.
- CLAIREAUX A.-E., COLE P.-G. et LATHE G.-H. — Kernicterus and prematurity *Lancet*, 1953, 265, 1226.
- CLAIREAUX A.E. — Les ictères néo-nataux. *Rev. Internat. Hepatho.*, 1955, t. 5, p. 1154-1178.
- CORNER B.-S. — Kernicterus and prematurity. *J. of Dis. Child.*, 1955, 90, 520.
- GRIGGLER S.-F. et NAJJAR V.-A. — Congenital familial non hemolytic jaundice with kernicterus. *Pediat.*, 1952, 10, 169-80.
- DAY R.-L. — Inhibition of brain respiration in vitro by bilirubin. Reversion of inhibition by various means. *Proc. Soc. Exp. mod.*, 1954, 85, 261.
- Depression of tissue metabolism by bilirubin and meso-bilirubin. *A. J. of Dis. Children*, 1955, 90, n° 5, 643.

- Kernicterus : further observations on the toxicity of hemopigments. *Pediatrics*, 1956, 17, n° 6, 925-928.
- DOUGLAS et GARDNER. — Recents advance in Pediatrics, 1954, p. 46.
- EYQUEM A. — Etude expérimentale de l'ictère nucléaire. *Rev. d'héματο.*, 1950, t. 5, n° 3-4, pp. 353-369.
- FAURE Mme M. — A propos de cinq observations d'ictères nucléaires. Thèse Lyon, 1957.
- GABRIEL H. — La Maladie Hémolytique Péri-Natale, thèse Lyon, 1954.
- GEORGES Mme L. — Les ictères néo-nataux dits physiologiques. Thèse Paris, 1956.
- GOVAN A.-T.-D. et SCOTT J.-M. — Kernicterus and prematurity. *Lancet*, 1953, 264, 1404-1411.
- HALLEZ G.-L. — L'ictère nucléaire du nouveau-né sans incompatibilité sanguine fœto-maternelle. *Le nourrisson*, 1955, n° 5, p. 215.
- HSIA YI YUNG, ALLEN F., GELLIS S.-C. et DIAMOND L.-K. — Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *New England J. Med.* 1952, 247, 668, 671.
- Serum bilirubin levels in the new born infant. *J. of Pediat.*, 1953, 42, 227.
- HUTTINGER. — Etude clinique sur l'ictère nucléaire du prématuré. *Sem. Hôp. Paris, An. de Ped.*, 1957, 33, n° 74-75, 2914, p. 496.
- HALLMAN N., BACHMAN A., HJELT L. — The influence of sodium glycuronate on hyperbilirubinemia of the new born, further observations. *Pediatrics*, 25, n° 4, avril 1960, p. 686-89.
- JOUVENCEAUX A. et REVOL L. — A propos du traitement et de la surveillance de la maladie hémolytique du nouveau-né. Micro et (macro) méthode de dosage de la bilirubinémie. *Presse Med.*, 7 sept. 1957, p. 1440.
- JOUVENCEAUX A. — Deux aspects de l'exsanguino-transfusion du nouveau-né. 3^e congrès du centre national de Transfusion sanguine. 1960.
- JOUVENCEAUX A., BRIZARD C.-P., REVOL L. — La courbe de bilirubinémie dans la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus. 2^e congrès National de Transfusion sanguine. Bordeaux, 1956.
- KEYSER D.-R.-P. — Ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine. *Arc. Franç. de Pédiat.*, 1952, 12, 66-70.
- KOVE S., PERRY R., UROBLEWSKI, F. — Diagnostic of néo-natal jaundice by patterns of serum transaminase. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 100, n° 1, juil. 1960, 47, 68.
- LACOMME M., CHABRUN J., NICOLL M., BOREAU Th. et DAVID G. — Ictère grave du prématuré. *Communic. aux Journ. du prématuré, Paris*, oct. 1955.

- LELONG M., ROSSIER A., ALAGILLE D. et MARCHAND E. — Etude fonctionnelle du foie chez le prématuré à l'aide du complexe prothrombique et de l'électrophorèse. *Rev. Internat. d'Hépatho.*, 1955, t. 5.
- LUCEY J.-F. — University of Vermont. *Pediatrics*, 25, n° 4, avril 1960, 690-710, 111 réf.
- MAC LEAN J.-R., LUCEY J.-F. et HARRIS R.-C. — Study of bilirubinemia of prematures with relation to kernicterus. *Am. J. of Dis. of Child.*, nov. 1955, 90, n° 5, 573.
- MARTONI L., MUSIANI S. — Importance de quelques tests dans le diagnostic différentiel de l'ictère du nouveau-né. *Pédiat.*, 1959, n° 3, p. 311.
- MOLISSON P.-L. et CUTBUSH M. — A method of measuring the severity of a series of case of hemolytic disease of the new born. *Blood*, 1951, 6, 777.
- MORRISON J.-E. — Fetal and neo-natal pathology, 1 vol., 1952, p. 166.
- NAJJAR N.-A., CHILDS B. — The cristallisation and properties of serum bilirubin. *J. Biol. Chem.*, 1953, 204, 359.
- NEWS. — Bilirubinémie et ictère nucléaire. *Presse Méd.*, 1^{er} févr. 1958, p. 184.
- NEIMAN N., PIERSON M. — L'ictère nucléaire. *Presse Méd.*, 19 déc. 1959, p. 2252.
- ORTH J. — *Wirchow Archiv.*, 1875, 63, 417.
- ORTOLI D. — Ictère nucléaire et prématuré. Thèse, Bordeaux, 1957.
- POTTER E. — Pathology of the foetus and the new born., 1 vol., 1952, p. 406.
- PARSON L.-G. — Clinician and Rh factor. *Lancet*, 1947, 1, 819.
- PIGEAUD H., NEUMANN E., Mlle BARBAUD S. — Dosage du taux de prothrombine au cours des six premiers jours, chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré. *Lyon Méd.*, 1953, n° 31.
- PIGEAUD H. et GABRIEL H. — Interruption prématurée thérapeutique de la gestation en cas d'iso-immunisation anti-Rh. *Gyn. et Obst.*, t. 54, n° 2, 1955, pp. 202-208.
- PIGEAUD H. et GABRIEL H. — Le traitement de la maladie hémolytique péri-natale. *Pédiatrie*, t. 13, n° 3, 1958, p. 251 à 257.
- RAPMUND G. — Bilirubinemia in non hemolytic premature infants. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 99, n° 5, mai 1960, 604, 616.
- SACREZ R., JUIF, NEUMANN G. et VOGEL R. — L'ictère nucléaire non érythroblastique prolongé. *Réunion pediat. de l'Est*, 4 déc. 1954.
- SACREZ R. FRÜHLING L. et NEUMANN G. — L'ictère nucléaire du prématuré exempt d'érythroblastose. *Pédiat.*, 1952, 7, 731-734.
- L'ictère nucléaire non érythroblastique du nouveau-né. *Sem. Hôp. Paris, Ann. de Pédiat.*, 1956, 32, 596, 80.

- SACREZ R., LÉVY J.-M., SCHPPLER E. et KLEIN M. — Relation entre l'ictère physiologique du prématuré et la toxémie tardive de la grossesse. *Presse Médi.*, 24 oct. 1959, p. 1842.
- SCHMOREL. — *Verch. Deutch. Patho. Gen.*, 1904, 6, 109.
- VOGEL F.-S. — Studies of the nature and the repartition of kernicterus pigments. *Am. J. Path.*, 1953, 28, 582-583.
- VAREILLES Y. — A propos de 10 observations d'exsanguino-transfusion du nouveau-né à la naissance. Thèse Lyon, 1958.
- WATERS W.-J., RICHERT et RAWSON. — Bilirubin encephalopathy. *Pediatrics*, 1943, p. 319.
- WATSON W.-J. et BOWEN W.-R. — Bilirubin encephalopathy : studies related to cellular respiration. *Am. J. of Dis. Child.*, 1955, 90, 603.
- WITH T.-K. — Les bilirubines directe et indirecte. Données récentes sur leur biochimie et leur signification clinique. *Ann. de Biol. Clin.*, n° 1-2, janv. 1958.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Historique	15
Etiologie des ictères néo-nataux	19
Toxicité de la bilirubine indirecte	21
Pathogénie	25
Etude clinique	37
Observations	39
Analyse des observations	55
Conclusions	67
Bibliographie	69

